

# Konsultationsfassung Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom

Version 1.01 - Februar 2025  
AWMF-Registernummer: 031-056OL

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Informationen zum Leitlinienreport.....</b>   | <b>6</b>  |
| 1.1.      | Autoren des Leitlinienreports .....  | 6         |
| 1.2.      | Herausgeber .....  | 6         |
| 1.3.      | Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie.....  | 6         |
| 1.4.      | Finanzierung der Leitlinie.....  | 6         |
| 1.5.      | Kontakt .....  | 6         |
| 1.6.      | Zitierweise des Leitlinienreports .....  | 6         |
| 1.7.      | Weitere Dokumente zur Leitlinie.....   | 7         |
| 1.8.      | Abkürzungsverzeichnis.....   | 7         |
| <b>2.</b> | <b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>3.</b> | <b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>4.</b> | <b>Fragestellungen und Gliederung .....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>5.</b> | <b>Methodisches Vorgehen .....</b>   | <b>8</b>  |
| 5.1.      | Leitlinienadaptation .....   | 8         |
| 5.2.      | Systematische Recherchen .....   | 8         |
| 5.3.      | Schema der Evidenzklassifikation.....  | 9         |
| 5.4.      | Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....   | 13        |
| 5.4.1.    | Formulierung der Empfehlungen mit Hilfe von Empfehlungsgraden .....                                      | 13        |
| 5.4.2.    | Festlegung des Empfehlungsgrades .....   | 13        |
| 5.4.3.    | Formale Konsensusfindung .....   | 14        |
| <b>6.</b> | <b>Ableitung der Qualitätsindikatoren .....</b>  | <b>16</b> |
| 6.1.      | Bestandsaufnahme.....  | 16        |
| 6.2.      | Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller<br>Qualitätsindikatoren) ..... | 16        |
| 6.3.      | 1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung).....   | 16        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 6.4.       | Bewertung .....  | 17        |
| 6.5.       | 2. Online-Sitzung .....  | 19        |
| <b>7.</b>  | <b>Reviewverfahren und Verabschiedung .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Verbreitung und Implementierung .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>10.</b> | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>11.</b> | <b>Anlage 1: Interessenerklärungen und Ergebnisse der Bewertung von<br/>Interessenkonflikten .....</b> | <b>24</b> |
| 11.1.      | Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren.....   | 55        |
| <b>12.</b> | <b>Anlage 2: Evidenzbericht zur Empfehlung 7.11 .....</b>  | <b>62</b> |
| 12.1.      | Schlüsselfrage .....   | 62        |
| 12.2.      | Schlüsselfrage im PICO-Format.....   | 62        |
| 12.3.      | Suchstrategie.....   | 62        |
| 12.3.1.    | PubMed .....   | 62        |
| 12.4.      | Ergebnis der Recherche.....  | 62        |
| 12.5.      | Evidenztabellen .....  | 63        |
| 12.5.1.    | Einzelstudien .....  | 63        |
| <b>13.</b> | <b>Anlage 3: Evidenzbericht zur Empfehlung 7.14.....</b>   | <b>64</b> |
| 13.1.      | Schlüsselfrage .....   | 64        |
| 13.1.1.    | Schlüsselfrage im PICO-Format.....   | 64        |
| 13.2.      | Suchstrategie.....   | 64        |
| 13.2.1.    | PubMed .....   | 64        |
| 13.3.      | Ergebnis der Recherche.....  | 64        |
| 13.4.      | Evidenztabellen .....  | 65        |
| <b>14.</b> | <b>Anlage 4: Evidenzbericht zur Empfehlung 7.16.....</b>   | <b>67</b> |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 14.1.      | Schlüsselfrage .....                                      | 67        |
| 14.1.1.    | Schlüsselfrage im PICO-Format .....                       | 67        |
| 14.2.      | Suchstrategie.....  | 67        |
| 14.2.1.    | PubMed .....  | 67        |
| 14.3.      | Ergebnis der Recherche.....                               | 67        |
| 14.4.      | Evidenztabellen .....                                     | 68        |
| 14.4.1.    | Einzelstudien .....                                       | 68        |
| 14.4.2.    | Systematische Übersichten/Meta-Analysen .....             | 69        |
| <b>15.</b> | <b>Anlage 5: Evidenzbericht zur Empfehlung 8.31 .....</b> | <b>70</b> |
| 15.1.      | Schlüsselfrage .....                                      | 70        |
| 15.2.      | Schlüsselfrage im PICO-Format .....                       | 70        |
| 15.3.      | Suchstrategie.....  | 70        |
| 15.3.1.    | PubMed .....  | 70        |
| 15.4.      | Ergebnis der Recherche.....                               | 70        |
| 15.5.      | Evidenztabellen .....                                     | 71        |
| 15.5.1.    | Einzelstudien .....                                       | 71        |
| <b>16.</b> | <b>Anlage 6: Evidenzbericht zur Empfehlung 8.32.....</b>  | <b>73</b> |
| 16.1.      | Schlüsselfrage .....                                      | 73        |
| 16.2.      | Schlüsselfrage im PICO-Format.....                        | 73        |
| 16.3.      | Suchstrategie.....  | 73        |
| 16.3.1.    | PubMed .....  | 73        |
| 16.4.      | Ergebnis der Recherche.....                               | 73        |
| 16.5.      | Evidenztabellen .....                                     | 74        |
| 16.5.1.    | Einzelstudien .....                                       | 74        |
| <b>17.</b> | <b>Anlage 7: Detaillierte Evidenztabellen .....</b>       | <b>76</b> |
| 17.1.      | Zu Empfehlung 7.11 .....                                  | 76        |
| 17.1.1.    | DECISION – Brose 2014 [1007] .....                        | 76        |
| 17.1.2.    | SELECT – Schlumberger 2015 [1008] .....                   | 80        |
| 17.1.3.    | COSMIC-311 – Brose 2022 [1009].....                       | 89        |
| 17.2.      | Zu Empfehlung 7.14 .....                                  | 106       |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| 17.2.1. Waguespack 2022 [1025].....  | 106        |
| 17.3. Zu Empfehlung 7.16 .....       | 109        |
| 17.3.1. Busaidy, N et al[1030] ..... | 109        |
| <b>18. Literatur.....</b>            | <b>114</b> |

Konsultationssfassung

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Leitlinienkoordinator, Steuergruppe und Leitliniensekretariat (siehe 2.4.)

## 1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.3. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie



Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie e. V. (DGAV) vertreten durch die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie in der DGAV (CAEK)



Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie  
Hormone und Stoffwechsel

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)



Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom, Version 1.01 , 2025, AWMF-Registernummer: 031-056OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

## 1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Langfassung vor. Eine Kurzfassung sowie eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) werden noch erarbeitet. Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/031-056OL#anmeldung>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom>)
- Beteiligte Fachgesellschaften (DGN, DGAV, DGE)

## 1.8. Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung   |
|-----------|---|
| AWMF      | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.             |
| ÄZQ       | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  |
| CAEK      | Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie in der DGAV                                   |
| DGAV      | Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie e. V.<br>(vertreten durch die CAEK) |
| DGE       | Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V.  |
| DGN       | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.  |
| DKG       | Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  |
| DKH       | Stiftung Deutsche Krebshilfe  |
| GEKID     | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.                         |
| G-I-N     | Guidelines International Network  |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                              |
| NGC       | National Guideline Clearinghouse  |
| OL        | Leitlinienprogramm Onkologie  |

## 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Die Ziele der S3-Leitlinie sowie die Adressaten sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben. Weiterhin enthält die Langversion Angaben zur Gültigkeitsdauer und dem Aktualisierungsverfahren.

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt.

## 4. Fragestellungen und Gliederung

Am 22. November 2018 fand das Kick-off-Meeting zur Leitlinienerstellung in Essen statt. In dieser Sitzung wurde die Gliederung der Leitlinie verabschiedet. Diese orientiert sich am Behandlungsverlauf der Erkrankung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Arten des Schilddrüsenkarzinoms.

Darüber hinaus wurde die zunächst jeweils angestrebte Aufarbeitung der Evidenzgrundlage (Evidenzrecherche, Leitlinienadaptation oder Expertenkonsens) der einzelnen Kapitel durch die anwesenden Personen verabschiedet. Diesbezüglich wurde entschieden, Evidenzrecherchen zu relevanten Fragen zu beauftragen, die von der Evidence-based Medicine | Cochrane Haematology (Prof. Dr. Nicole Skoetz) bearbeitet wurden (s. gesonderter Evidenzbericht).

## 5. Methodisches Vorgehen

### 5.1. Leitlinienadaptation

entfällt; de novo

### 5.2. Systematische Recherchen

Für die nachfolgend genannten Fragestellungen (Schlüsselfragen) wurde eine systematische Evidenzbasierung durch die Evidence-based Medicine | Cochrane Haematology (Prof. Dr. Nicole Skoetz) herbeigeführt.

1. Diagnostische Wertigkeit von TIRADS-Klassifikationen
2. Diagnostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Sonographie der Schilddrüse
3. Diagnostische Wertigkeit der Elastographie
4. Diagnostische Genauigkeit der MIBI-Szintigraphie
5. Thyreoidektomie oder Hemithyreoidektomie
6. Ausmaß der Lymphadenektomie
7. Komplikationen in Abhängigkeit von der operativen Fallzahl
8. Klinischer Wert des intraoperativen Neuromonitorings
9. Klinischer Wert der Radioiodtherapie in Abhängigkeit des Tumorstadiums
10. Radioiodtherapie des papillären Mikrokarzinoms
11. Radioiodtherapie in endogener oder exogener Stimulation
12. Radioiodtherapie mit unterschiedlichen Aktivitäten



13. Erfolgskontrolle nach Radioiodtherapie mit Bestimmung der basalen Tg-Serumkonzentration im Vergleich zur Radioioddiagnostik mit stimulierter Tg-Bestimmung bei TAK-negativen Patienten
14. PET-Radiotracer beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom

Die Literaturrecherchen umfassten die Literatur zwischen 2003 und dem Zeitpunkt der Recherche. Recherchen wurden bis zum 15.3.2023 durchgeführt. Basierend auf den PICO-Fragen wurden Suchstrategien entwickelt und die eingeschlossenen Studien in Evidenztabelle extrahiert. Die systematische Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Bewertungsinstrumente AMSTAR-2 für systematische Reviews, Cochrane Risk of Bias tool für RCTs und der Checkliste der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) basierend auf QUADAS-2 Tool für diagnostische Studien. Details zur systematischen Literaturrecherche sowie zur Auswahl und Bewertung der Literatur sind in einem gesonderten Evidenzbericht festgehalten. Dort sind auch die jeweiligen PICO-Formulierungen der einzelnen Schlüsselfragen, die jeweiligen Suchstrategien sowie die resultierenden Evidenztabelle dargestellt.

Zur Beantwortung von Fragestellungen hinsichtlich der systemischen medikamentösen Therapie wurden separate systematische Recherchen nach Studiendaten durchgeführt (siehe Anlagen des Leitlinienreports) sowie auf Daten aus der frühen Nutzenbewertung zurückgegriffen. Evidenztabelle wurden freundlicherweise zum Teil durch das OL-Office bereitgestellt.

Evidenztabelle zur systemischen medikamentösen Therapie finden sich im Anhang dieses Leitlinienreports.

### 5.3. Schema der Evidenzklassifikation

[z. B. Nach Oxford version 2009]

Die Evidenzklassifizierung zu Fragestellungen, die von der Evidence-based Medicine | Cochrane Haematology (Prof. Dr. Nicole Skoetz) bearbeitet wurden, erfolgte nach dem Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 für Interventions- und prognostische Studien (siehe Tabelle 1). Für neun Empfehlungen wurde die endpunktbezogene Bewertung nach GRADE benutzt (siehe Tabelle 2). Details sind dem Evidenzbericht zu entnehmen.

Für medikamentöse Fragestellungen, die durch das OL-Office bearbeitet wurden, erfolgte eine Bewertung der Qualität der Evidenz nach der GRADE-Methodik.

Für medikamentöse Fragestellungen, die von der Leitliniengruppe evidenzbasiert aufgearbeitet wurden, erfolgte eine Einschätzung des Level of Evidence gemäß Oxford 2009 nach kritischer Beurteilung der Studienqualität.

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm                                    | Prognosis  | Diagnosis  | Differential diagnosis / symptom prevalence study    | Economic and decision analyses  |
|-------|---|--|--|--|---|
| 1a    | SR (with homogeneity) of RCTs   | SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations           | SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers | SR (with homogeneity) of prospective cohort studies  | SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies   |
| 1b    | Individual RCT (with narrow Confidence Interval)                          | Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population     | Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre          | Prospective cohort study with good follow-up         | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses                 |
| 1c    | All or none§  | All or none case-series  | Absolute SpPins and SnNouts” “   | All or none case-series                              | Absolute better-value or worse-value analyses” “ “ “  |
| 2a    | SR (with homogeneity) of cohort studies                                   | SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies   | SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies | SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies  |
| 2b    | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT;                 | Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation,                            | Retrospective cohort study, or poor follow-up        | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses |

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm   | Prognosis  | Diagnosis  | Differential diagnosis / symptom prevalence study  | Economic and decision analyses   |
|-------|--|--|--|--|--|
|       |  | Derivation of CDR or validated on split-sample only  | or validated only on split-sample or databases   |  |  |
| 2c    | "Outcomes" Research; Ecological studies  | "Outcomes" Research  |  | Ecological studies   | Audit or outcomes research   |
| 3a    | SR (with homogeneity) of case-control studies  |  | SR (with homogeneity) of 3b and better studies   | SR (with homogeneity) of 3b and better studies   | SR (with homogeneity) of 3b and better studies   |
| 3b    | Individual Case-Control Study  |  | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards                                       | Non-consecutive cohort study; or very limited population   | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations |
| 4     | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)   | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)   | Case-control study, poor or non-independent reference standard   | Case-series or superseded reference standards  | Analysis with no sensitivity analysis  |
| 5     | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"   |

\* By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome,

| Level | Therapy / Prevention, Aetiology / Harm | Prognosis | Diagnosis | Differential diagnosis / symptom prevalence study | Economic and decision analyses |
|-------|--|-----------|-----------|---|--------------------------------|
|-------|--|-----------|-----------|---|--------------------------------|

and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.

“ Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)

“<sub>i</sub> See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.

§ Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.

§§ By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.

§§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into “derivation” and “validation” samples.

” “ An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.

“<sub>i</sub> Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.

” “ Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’) implies a level 4 study.

” “ Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.

\*\* Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.

\*\*\* By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.

\*\*\*\* Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)

Tabelle 2: Schema der Evidenzbewertung nach GRADE

| Symbol | Qualität der Evidenz  | Beschreibung  |
|--------|-----------------------|---|
| ⊕⊕⊕⊕   | Hohe Qualität         | Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.  |
| ⊕⊕⊕⊖   | Moderate Qualität     | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen. |
| ⊕⊕⊖⊖   | Geringe Qualität      | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.  |
| ⊕⊖⊖⊖   | Sehr geringe Qualität | Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.  |

## 5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

Die Methodik der Leitlinienentwicklung im Leitlinienprogramm Onkologie orientiert sich an den im AWMF-Regelwerk (Version 2.1 vom 05.09.2023) definierten Prozessen für S3-Leitlinien.

### 5.4.1. Formulierung der Empfehlungen mit Hilfe von Empfehlungsgraden

Hinsichtlich der Stärke der einzelnen Empfehlungen werden drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln:

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

| Empfehlungsgrad | Beschreibung      | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A               | Starke Empfehlung | Soll           |
| B               | Empfehlung        | Sollte         |
| 0               | Empfehlung offen  | Kann           |

### 5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (siehe nachfolgende Abbildung), d.h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- **Konsistenz** der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

- **Klinische Relevanz** der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- **Ethische Verpflichtungen**

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung

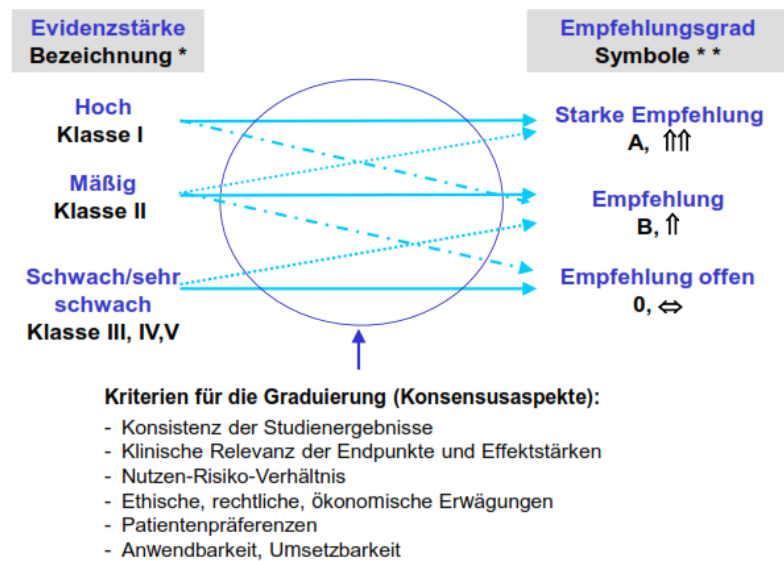
auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.



\*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

\*\* : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

### 5.4.3. Formale Konsensusfindung

Die strukturierte Konsensusfindung dient der Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen und somit der Beantwortung der klinisch relevanten Fragestellungen. Bei der vorliegenden Leitlinie erfolgte dies durch insgesamt acht strukturierte Konsensuskonferenz nach dem Typ der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH-Typ). Hierzu wurden die vorliegenden Empfehlungen unter neutraler Moderation und Einhaltung folgender Schritte abgestimmt:

- Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die AG
- Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen

- Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge
- Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Die neutrale Moderation erfolgte durch Mitarbeiter der AWMF (Dr. Nothacker) bzw. des Office des Leitlinienprogrammes Onkologie (Dr. Follmann, Herr Langer, Herr Wenzel).

Die so beschlossenen Empfehlungen bzw. Statements werden in der Leitlinie in gesonderten Kästen unter Angabe des Empfehlungsgrades (s. o.) und der Konsensstärke (s. Tabelle 4) dargestellt.

Bei evidenzbasierten Empfehlungen bzw. Statements wird ferner die zugrundeliegende Evidenz und deren jeweilige Evidenzklasse angegeben.

**Tabelle 4: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

| Konsensstärke                  | Prozentuale Zustimmung          |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Starker Konsens                | > 95% der Stimmberechtigten     |
| Konsens                        | >75 - 95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung       | 50 - 75% der Stimmberechtigten  |
| Keine mehrheitliche Zustimmung | <50% der Stimmberechtigten      |

## 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Für die Ableitung der Qualitätsindikatoren wurde die deutsche Krebsgesellschaft beauftragt. Der Arbeitsgruppe gehören an:

Andreas Bockisch, Kerstin Lorenz, Harald Rimmele, Matthias Schmidt, Matthias Schott, Monika Klinkhammer-Schalke, Monika Nothacker, Carolin Luh, Markus Follmann, Gregor Wenzel, Dr. Martin Utzig.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [1].

Die Generierung der neuen Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

### 6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums. Es erfolgte eine Einschränkung auf die Sprachen Deutsch und Englisch.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken:  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/ Qualitätsmessung/ Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und sind mit den internationalen Qualitätsindikatoren in Kapitel 11.1 dargelegt.

### 6.2. Vorbereitung 1. Online-Sitzung (Erstellung einer Primärliste potentieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld der ersten Online-Sitzung (siehe 6.3) aus den starken Empfehlungen der Leitlinie (n= 96) potentielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld der Online-Sitzung zugesandt.

### 6.3. 1. Online-Sitzung (Diskussion und primäre Sichtung)

Die 1. Sitzung der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und Vertretern der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems, der AWMF und des onkologischen Leitlinienprogramms (OL) bestand, fand am 20.10.2023 statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern zunächst der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert.



Im Anschluss wurde die unter 6.2 generierte Zusammenstellung aus den starken Empfehlungen der Leitlinie und der internationalen Qualitätsindikatoren diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potentieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

**Tabelle 5: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen Qualitätsindikatoren**

| Nr.        | 1  | 2  | 3   | 4   |
|------------|--|--|---|---|
| Begründung | Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben) | Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotential | Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen | Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen) |

Auf Basis der starken Empfehlungen der Leitlinie wurden 16 potentielle QI definiert.

## 6.4. Bewertung

Die 16 potentiellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet, die auch an der 1. Online-Sitzung teilgenommen haben. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wurden die Qualitätsindikatoren, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 6: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

| QI-Nr.  | Möglicher Qualitätsindikator  | Empfehlung |             |
|---|---|------------|-------------|
| 1.  | Z   |            |             |
|   | N   |            |             |
| <b>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 10/2023):</b><br><b>[dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</b><br>Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein<br>Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein<br>Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich? |   |            |             |
|   |   |            | <b>Nein</b> |
|   |   |            | <b>Ja</b>   |
| 1.  | <b>Kriterium:</b><br>Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotentiale.  |            |             |
| 2.  | <b>Kriterium:</b><br>Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.  |            |             |
| 3.  | <b>Kriterium:</b><br>Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.            |            |             |
| 4.  | <b>Kriterium:</b><br>Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?  |            |             |
| 5.  | <b>Kriterium:</b><br>Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand |            |             |

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

|  | Kommentar |
|--|-----------|
| Risikoadjustierung<br>Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen? |           |
| Implementierungsbarrieren<br>Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?   |           |

## 6.5. 2. Online-Sitzung

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 21.11.2023 eine zweite moderierte Online-Sitzung, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde das finale Set von 7 Qualitätsindikatoren konsentiert.

Die Primärliste der potentiellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

Konsultationssfassung

## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während der Entwicklungsphase der Leitlinie erfolgte eine kontinuierliche inhaltliche, methodische und redaktionelle Unterstützung und Betreuung der Arbeitsgruppen durch das Koordinatorenteam, sowie durch Vertreterinnen des AWMF-IMWi und des Leitlinienprogramms Onkologie.

Nach Abschluss der Konsensusprozesse und der Endredaktion erfolgte eine letzte interne Revision. Anschließend erfolgt die formale Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften sowie ein öffentliches Konsultationsverfahren für die vorläufige Langfassung, den Evidenzbericht und den Leitlinienreport.

Zu diesem Zweck werden die Konsultationsfassungen auf den Internetseiten des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF am 21.02.2025 veröffentlicht und kann im Rahmen einer 6-wöchigen Konsultationsphase durch die (Fach)Öffentlichkeit kommentiert werden.

Die Ergebnisse des Konsultationsprozesses sowie die Änderungen, die aufgrund etwaiger Stellungnahmen vorgenommen wurden, werden in der finalen Fassung an dieser Stelle dokumentiert.

## 8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert. Diese Förderung wurden insbesondere für Personalkosten (Leitliniensekretariat, Evidenzrecherchen) und die Konsensuskonferenzen eingesetzt. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten während des Leitlinienprozesses eine Erklärung zu eventuell bestehenden Interessen über das AWMF-Portal „Interessenerklärung Online“ vor.

Teilnehmende, die keine Erklärung abgaben, wurden von den Konsentierungsprozessen ausgeschlossen. Die abgegebenen Interessenerklärungen wurden vom Leitlinienkoordinator und der Steuergruppe auf das Vorliegen thematisch relevanter Interessenkonflikte geprüft und diese, wie nachfolgend dargestellt, bewertet; die Interessenerklärungen des Leitlinienkoordinators und der Steuergruppe wurden wiederum von Mitgliedern der Leitliniengruppe und den beauftragten Methodikern bewertet.

Ein Interessenkonflikt setzt zunächst einen thematischen Bezug zur Leitlinie voraus. Ist dieser gegeben, erfolgte die Einstufung des Interessenkonfliktes sowie der entsprechenden Konsequenz gemäß nachfolgend dargestellter Empfehlung der AWMF-Kommission Leitlinien:

Tabelle 7: Bewertung von Interessenkonflikten

| Ausprägung Interessenkonflikt | Umstände für diese Kategorie   | Konsequenz  |
|-------------------------------|--|---|
| Kein                          | -  | -   |
| Gering                        | Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie   | Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG-Leitung)                        |
| Moderat                       | Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter<br>Managementverantwortung industriefinanzierte Studie<br>Aktienbesitz einzelner Firmen | Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung |
| Hoch                          | Eigentumsinteresse<br>Arbeitsverhältnis bei der Industrie<br>Hoher Aktienbesitz einzelner Firmen   | Keine Teilnahme an Beratungen und keine Abstimmung                                |

Das Thema Interessenkonflikte wurde in der Leitliniengruppe besprochen und zudem in allen Konsensuskonferenzen thematisiert. Die betroffenen Mitglieder der Leitliniengruppe haben sich bei den Abstimmungen enthalten, bei denen sie einen entsprechenden Interessenkonflikt haben. Enthaltungen wurden im Protokoll dokumentiert.

Die offengelegten Interessen, deren Bewertung sowie ggf. resultierende Konsequenzen sind im Kapitel 11 Lindner.1 „Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen“ dieses Leitlinienreports aufgeführt.

## 9. Verbreitung und Implementierung

Folgende Maßnahmen sollen zur Verbreitung und Implementierung der Leilinie in der Praxis ergriffen werden:

- Erstellung spezifischer Leitlinienfassungen
  - Kurzfassung
  - Foliensatz
  - App-Version
  - Patientenleitlinie
- Pressemitteilung des OL und/oder des Leitliniensekretariats (u. a. über den Informationsdienst Wissenschaft e. V. (idw) und das Deutsche Ärzteblatt)
- Vorstellung der Leitlinie durch
  - Artikel in Journalen bzw. Newslettern
  - Vorträgen im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse bzw. Fortbildungsveranstaltungen der beteiligten (federführenden) Fachgesellschaften
- Umsetzung im Rahmen des Qualitätsmanagements, insbesondere im Rahmen des Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft Abbildungsverzeichnis

Konsultationssfassung

## 10. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009).....                                     | 10 |
| Tabelle 2: Schema der Evidenzbewertung nach GRADE.....  | 12 |
| Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung.....   | 13 |
| Tabelle 4: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke.....   | 15 |
| Tabelle 5: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potentiellen<br>Qualitätsindikatoren..... | 17 |
| Tabelle 6: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.....  | 18 |
| Tabelle 7: Bewertung von Interessenkonflikten.....  | 21 |

Konsultationsfassung

## 11. Anlage 1: Interessenerklärungen und Ergebnisse der Bewertung von Interessenkonflikten

|                                 | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in                                | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit   | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|---|---|--|--|--|---|--|--|
| Prof. Dr. Ahmadzadehfar, Hojjat | SIRTex  | Beyer   | SIRTex                                       | Nein   | NOVARTIS   | Nein  | Mitglied: Mandatsträger der DGN für S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radionuklidtherapie, PRRT, Radioligandentherapie, Klinische Tätigkeit: Theranostik   | Keine  |
| Prof. Dr. Amthauer, Holger      | Nein  | Pfizer  | Pfizer, Sirtex, GE, Eisai, Norgine; Novartis | Eisai  | Pfizer   | nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Berlin Brandenburgische Gesellschaft für Nuklearmedizin, Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsen, ENETS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hybridbildgebung mit SPECT/- und PET/CT, Radioligandentherapie bei NEN und Prostata-CA, Klinische Tätigkeit: nuklearmed. Diagnostik und Therapie, Gesamtgebiet, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein | Keine  |
| Dr. Auber, Bernd                | AstraZeneca GmbH, Fortbildung in der GHE e. V., AstraZeneca GmbH, AstraZeneca | AstraZeneca GmbH, PTC Therapeutics, AstraZeneca GmbH          | AstraZeneca GmbH, AstraZeneca GmbH           | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Gesellschaft für Humangenetik Bundesverband deutscher Humangenetiker, Wissenschaftliche Tätigkeit: European Society Human Genetics   | Keine  |



|                              | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft  | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------|--|---|--|---|--|---|--|--|
|                              | GmbH, Asklepios Medical School GmbH            |   |  |   |  |   |  |  |
| Prof. Dr. Bartenstein, Peter | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein  | Siemens healthineers                               | Nein  | Mitglied: Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nuklearmedizinische Therapie und Diagnostik, Klinische Tätigkeit: Nuklearmedizinische Therapie und Diagnostik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter der Munich Medical Research School und Vorsitzender des Promotionsausschusses der LMU Medizin   | Keine  |
| Prof. Dr. Bockisch, Andreas  | nein   | nein  | Sanofi (Henning), DGN, Diasorin            | ja rein wissenschaftlich ohne Honorar und ohne Kooperation mit einer Institution oder Firma | derzeit ohne eigene Aktivitäten                    | nein  | Mitglied: Delegierter der ABO der Krebsgesellschaft bei Onkoziert, Mitglied: Experte bei einer Unter-Arbeitsgruppe der Strahlenschutzkommission, Mitglied: Gelegentlich Gutachter der Ärztlichen Stellen angesiedelt bei der Ärztekammer Nordrhein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Im wesentlichen Pensionär<br><br>Beteiligung an Forschungsprojekten, Klinische Tätigkeit: Im wesentlichen Pensionär, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein | Gering: keine alleinige Leitungsfunktion   |
| Prof. Bojunga,               | MSD  | Shire   | Novartis                                   | BMS   | Boehringer   | IPSEN, Novo,  | Mitglied: Vorstand DGFF,Präsident  | Moderat:   |

|                                   | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in                | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)  | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------------|---|--|--|--|--|---|--|--|
| Jörg                              |   |  |  |  |  | Sanofi  | DGAE, Wissenschaftliche Tätigkeit: - Schilddrüse<br>- NASH<br>- Endoskopie<br>- Sonographie, Klinische Tätigkeit: Schwerpunktleiter Endokrinologie, DEGUM III Kursleiter, internistische Intensivmedizin, Endoskopie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Akademie Landesärztekammer Hessen   | Stimmhaltung bei Therapie des Hypoparathyreoidismus                                |
| Prof. Dr. Brunner, Thomas         | Nein  | Nein   | AstraZeneca Merck                          | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: DEGRO AG, Radiochirurgie und Stereotaxie oh, stellvertretender Vorstand  | Keine  |
| Prof. Dr. Dr. Bundschuh, Ralph A. | Mitglied mit Nationalen Advisory Board Schilddrüse EISAI GmbH | Nein   | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Moderat: Stimmhaltung bei TKI  |
| Prof. Dr. Burchert, Wolfgang      | Nein  | Mitglied Strahlenschutzkommission BMU, Ärztliche Stelle Ärztekammer Westfalen-Lippe, NAR-DIN/A3, DGN/AA Strahlenschutz, DGN/GAPTN, RUB/Fakultätsrat Medizin, RUB/Wissenschaftliche Ethikkommission | Siemens Healthcare                         | Burchert W, Hugenberg V.                       | Philips, Life Molecular Imaging (Piramal)          | keine   | Mitglied: Ruhr-Universität Bochum Mitglied des Fakultätsrates der Medizinischen Fakultät, Mitglied: Ruhr-Universität Bochum Mitglied des Forschungsbeirates (FoRUM) der Medizinischen Fakultät, Mitglied: Ruhr-Universität Bochum Vorsitzender der Wissenschaftlichen Ethikkommission OWL, Mitglied: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit - im Rahmen der | Keine  |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|--|---|--|--|--|---|--|--|
|  |  |   |  |  |  |   | Strahlenschutzkommission<br>Mitarbeit in verschiedenen Arbeitsausschüssen, Mitglied: Normenausschuss Radiologie (NAR-DIN)<br>Mitarbeit in AA3 - Nuklearmedizin<br>Obmann, Mitglied: Ärztekammer Westfalen-Lippe<br>Stellv. Vorsitzender der Ärztlichen Stelle Nuklearmedizin, Mitglied: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.)<br>Mitarbeit in den Ausschüssen:<br>- AA Strahlenschutz<br>- GPTN - Gemeinsamer Arbeitskreis Physik und Technik in der Nuklearmedizin<br>- klin. QM, PET, Therapie, Mitglied: Mitglied<br>Fachgesellschaften:<br>- EANM<br>- SNM<br>- ASNC<br>- DRG<br>- ESR<br>- RSNA<br>- DGK, Wissenschaftliche Tätigkeit: Positronen-Emissions-Tomographie<br>Herzbildgebung, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsendiagnostik- und -behandlung, Klinische Tätigkeit: Kardiale Bildgebung mit SPECT, PET/CT, MRT und CT, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: |  |

|                           | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------|--|---|---|--|--|---|---|--|
|                           |  |   |   |  |  |   | Fachfortbildungen im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Klinische Konferenzen im HDZ NRW, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitäre Lehre, Persönliche Beziehung: Arbeitgeber ist eine Universitätsklinik  |  |
| Büttner, Matthias         | Nein   | Takeda  | Lilly, Takeda   | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Mitglied der EORTC Quality of Life Group;<br><br>Forschung und Entwicklung von Fragebögen zur Messung von Lebensqualität von Krebspatienten, Mitglied: wissenschaftliche/statistische Unterstützung des "Bundesverband Schilddrüsenkrebs - Leben Ohne Schilddrüse e.V.",<br>Wissenschaftliche Tätigkeit: Lebensqualität von Krebspatienten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hypoparathyreoidismus: Versorgung und Lebensqualität | Moderat: Stimmenthaltung bei Therapie des Hypoparathyreoidismus                    |
| Prof. Dr. Cordes, Michael | Merck, Sanofi                                  | Schilddrüsenliga Deutschland                                  | ARGE Nürnberg, Strahlenschutz Dr. E. Guni, VIA Institut. Schilddrüsenforum mit Sanofi | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Präsident Wissenschaftlicher Beirat Schilddrüsenliga Deutschland e.V., Klinische Tätigkeit: Krankenversorgung mit Schwerpunkt Schilddrüsenkarzinome   | Moderat: Stimmenthaltung bei Schilddrüsenhormonsubstitution                        |

|                           | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
| Dr. Dauelsberg, Timm      | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: DKG, AG onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin DGHO, AK onkologische Rehabilitation, Wissenschaftliche Tätigkeit: onkologische Rehabilitation, Klinische Tätigkeit: onkologische Rehabilitation   | Keine  |
| Prof. Dr. Deckert, Markus | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin , Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie , Mitglied: European Society of Medical Oncology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische und palliativmedizinische Versorgungsforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Detektion / Beschreibung neuer Biomarker für Prognose und Prädiktion onkologischer Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Lymphome, solide Tumoren, Kopf-Hals-Karzinome, CoVID-19, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Medizinische Hochschule Brandenburg - Professor, Dekan | Keine  |
| PD Dr. Denzer, Christian  | Nein   | Merck Healthcare Germany GmbH                                 | Novo Nordisk Health Care AG                | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| Prof. Dr. Dietlein,       | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin   | Keine  |

|                                | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)   | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------------------|--|---|---|--|--|---|---|--|
| Markus                         |  |   |   |  |  |   | European Association of Nuclear Medicine, Wissenschaftliche Tätigkeit: PET beim Hodgkin Lymphom, PET beim Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Thyreologie, PET/CT, Nuklearmedizin allg.  |  |
| Prof. Dr. Dotzenrath, Cornelia | nein   | nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Fresenius Aktien  | Mitglied: DGAV<br>CAEK stellvertr. Vorsitzende<br>ESES<br>DGE<br>BDC, Wissenschaftliche Tätigkeit: Endokrine Chirurgie<br>HPT<br>Schilddrüse<br>, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie,<br>Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Themenauswahl Jahreskongresse<br>DGAV, CAEK<br>2x /Jahr eigene Fortbildungsveranstaltung in Wuppertal, Persönliche Beziehung: nein | Keine  |
| Dr. Eberhardt, Wilfried        | Astra Zeneca, Roche                            | Astra Zeneca, Roche , Bristol Myers Squibb, MSD/Merck, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Takeda, Jansen-Cilag , Abbvie, Bayer Health, Eli Lilly | Amgen, Astra Zeneca, Roche, BMS, MSD/Merck, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly | keine  | Eli Lilly, BMS, Astra Zeneca                       | keine   | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Mitglied: European Society for Medical Oncology, Mitglied: American Society for Medical Oncology, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie AIO in der DKG, Mitglied: International Association for the Study of Lung   | Hoch: Abschluss von Beratung und Abstimmung über Thyosinkinasehemmer               |

|                                 | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit      | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien        | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|--|---|---|--|---|---|---|--|
|                                 |  |   |   |  |   |   | Cancer , Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkrebstherapie, Klinische Tätigkeit: Lungenkrebstherapie, Konsiliarium, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Habilitierter Hochschullehrer Medizinische Fakultät der Universität Duisburg Essen (Priv.-Doz.), Persönliche Beziehung: Keine   |  |
| Dr. med. Eilsberger, Friederike | Sanofi<br>Schilddrüsenwoche                    | Novartis  | Lilly   | Sanofi   | Nein  | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: Europäische Schilddrüsengesellschaft - Board member Cancer Group, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsenkarzinom | Keine  |
| Dipl.-Med. Faber, Gerhard       | Deutsche Rentenversicherung                    | Nein  | Pfizer<br>Roche<br>BMS<br>APOGEPHA<br>Onkopedia | Nein   | Nein  | Nein  | Mitglied: Mitglied Vorstand Sachsen-Anhaltische Krebsgesellschaft<br>Vorsitzender Vorstand Arbeitskreis onkologische Reha der DGHO Frank<br>Mitglied BDI, DDG, DGRW, Klinische Tätigkeit: Chefarzt Abteilung Onkologie einer Reha-Klinik  | Keine  |
| Prof. Dr. Fassnacht, Martin     | HRA Pharma , Bayer Pharma, Lundbeck            | Nein  | Boehringer, MedUpdate                           | Nein   | Enterome Pharma, Corcept Therapeutics , BMBF, Universität | Nein  | Mitglied: Präsident des European Network for the Study of Adrenal Tumors (seit Juli 2021 nur noch reguläres ExCo Mitglied),   | Keine  |

|                             | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in                       | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit                              | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------|--|---|---|--|--|---|---|--|
|                             |  |   |   |  | Basel / Schweizer Nationalfonds, Novartis, Lilly   |   | Mitglied: ExCo Mitglied der European Society of Endocrinology, Mitglied: Leitlinienbeauftragter und kooptiertes Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Endokrine Tumoren , Wissenschaftliche Tätigkeit: Adipositas, Klinische Tätigkeit: Endokrine Tumoren , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitungsteam des Endokrino-Updates |  |
| Prof. Dr. Feldkamp, Joachim | Infoline Schilddrüse Forum Schilddrüse Sanofi Aventis GmbH           | Advisory board Boehringer Ingelheim                           | Sanofi Aventis Merck KG Uniklinik Düsseldorf Eisai Boehringer Ingelheim | Forum Sanitas                                  | Nein   | Nein  | Mitglied: Sprecher der Akademie für Fort- und Weiterbildung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsenerkrankungen, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsenerkrankungen einschließlich Pat. mit Schilddrüsenkrebs  | Moderat: Stimmenthaltung bei medikamentöser Therapie                               |
| Dr. Follmann, Markus        | Reviewer diverser Journals<br><br>Gutachter für den G-BA bis 12.2022 | nein  | Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF                                    | nein   | nein   | nein  | Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, GRADE, Guidelines International Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, LL-basierte Qualitätsindikatoren; QS Zyklus in der Onkologie, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und                                   | Keine  |



|                                     | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
|                                     |  |   |  |  |  |   | AWMF Leitlinienberaterseminaren, Persönliche Beziehung: nein   |  |
| Prof. Dr. Frank-Raue, Karin         | Nein   | Nein  | Sanofi                                     | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| Prof. Dr. med. Franzius, Christiane | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Bremer Krebsgesellschaft<br>Vorstandsmitglied,<br>Wissenschaftliche Tätigkeit: DGN<br>Mitglied, Klinische Tätigkeit: EANM<br>Mitglied  | Keine  |
| Prof. Dr. Freesmeyer, Martin        | Nein   | Novartis  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Vorsitzender des Ausschusses Leistungserfassung und Vergütung, Wissenschaftliche Tätigkeit:<br><br>1. Entwicklung eines neuen präklinischen in-vivo-Modells mit embryonierten Eiern großer Laufvögel (in-ovo)<br>2. lokaltherapeutische Verfahren Radioembolisation<br>3. Bench to bedside: Entwicklung neuer PET-Tracer zur Leber-, Milz- und Liquorraumbildgebung (1 Patent)<br>4. nuklearmedizinisch-sonographische Fusions- bzw. Hybridbildgebung (2 Patente) und 3D-Sonographie in der <input type="checkbox"/> Onkologie | Gering:<br>keine alleinige Leitungsfunktion  |

|                          | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in         | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
|                          |  |   |  |  |  |   | <input type="checkbox"/> Thyreologie / Thyreoonkologie<br>5. <sup>124</sup> Iod-PET/CT bei Schilddrüsenerkrankungen für Diagnostik / Thyreoonkologie<br><input type="checkbox"/> Quantifizierung: Dosimetrie und Volumetrie<br><input type="checkbox"/> Volumetrie<br>6. Etablierung fröhodynamischer PET-Protokolle bei Tumorerkrankungen der Leber und des Skelettes<br><input type="checkbox"/> Gefäßdarstellungen , Klinische Tätigkeit: Direktor der Klinik für Nuklearmedizin u.a. nuklearmedizinische Diagnostik und Radionuklidtherapien (Radiojod, Radiorezeptor, Radioligandentherapie, Radioembolisation) |  |
| Prof. Dr. Fuchs, Michael | Hochschule für Musik und Theater Leipzig, Oper Leipzig | Fachkundiger Beirat des Bundesverbandes Kehlkopfererter       | Sächsische Landesärztekammer               | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, Mitglied: Mitglied Fachkundiger Beirat des Bundesverbandes der Kehlkopfererterten, Mitglied: Ansprechpartner / Berater des Landesverbandes Sachsen der Kehlkopfererterten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Wissenschaftliche Publikationen zu Kopf-Hals-Tumoren,   | Keine  |

|                                | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------------------|--|---|--|--|--|---|---|--|
|                                |  |   |  |  |  |   | Schwerpunkt Funktionalität (Stimme, Sprechen, Schlucken), Klinische Tätigkeit: Klinische Betreuung von Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren, Schwerpunkt Funktionalität (Stimme, Sprechen, Schlucken), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitorganisator von onkologischen Fortbildungen zu Kopf-Hals-Tumoren, Schwerpunkt Funktionalität (Stimme, Sprechen, Schlucken)  |  |
| Prof. Dr. Führer-Sakel, Dagmar | DFG  | Roche, Lilly, Ipsen   | MedUpdate, Sanofi                          | ETA, ATA, EANM, SNMI, DGE,DGN, CAEK            | DFG  | -   | Mitglied: Sprecherin Sektion Schilddrüse der DGE; Sprecherin/wiss. Beirat, Thyroid Cancer Group der ETA; Repräsentantin ETA in Thyroid Cancer Consensus Meeting mit EANM ATA, ETA, SNMI 2018 und 2019; stellv. Stimmberechtigte der DGE für Onkozeit; Vertreterin HCP Essen in Rare Disease Networks (ENDO-ERN und EURACAN)<br><br>, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsentumoren/-Krebs; Schilddrüsenhormonwirkung; endokrine Onkologie; Transplantationsendokrinologie/Diabetologie; seltene Erkrankungen<br>, Klinische Tätigkeit: Ordinaria Innere Medizin/Endokrinologie | Moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmung über TKI                                   |

|                              | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)  | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft   | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien                                | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------|--|--|--|--|---|---|---|--|
|                              |  |  |  |  |   |   | und klin Chemie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: im Rahmen der o.g. Gremien und der Klinik , Persönliche Beziehung: -   |  |
| Goldkuhle, Marius            | -  | -  | -  | Keine Veröffentlichungen im Bezug zum Schilddrüsenkarzinom oder dessen Behandlung                          | Keine Forschungsvorhaben im Bezug zum Schilddrüsenkarzinom oder dessen Behandlung | -   | Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenz-basierte Medizin e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Klinische Tätigkeit: -, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -  | Keine  |
| Prof. Dr. Grußendorf, Martin | Nein   | Nein   | Nein                                       | Nein   | Nein  | Nein  | Wissenschaftliche Tätigkeit: Malignität von Schilddrüsenknoten  | Keine  |
| Prof. Dr. Görges, Rainer     | Nein   | Bundesverband Schilddrüsenkrebs - Ohne Schilddrüse leben e.V., Fachjournal "Der Nuklearmediziner" des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner | Fa. DiaSorin Deutschland GmbH              | diverse, u.a. Thieme-Verlag (Buch "Bildgebung in der Chirurgie", Kapitel Nebenschilddrüse und Schilddrüse) | Fa. DiaSorin Deutschland GmbH   | Nein  | Mitglied: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner (BDN), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Mitglied: Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Nuklearmedizin (RWGN), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Mitglied: Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Mitglied: Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, Mitglied: Schilddrüsenetze Ruhrgebiet u. Rhein-Ruhr, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bildgebende Diagnostik bei Schilddrüsenknoten, | Gering: keine alleinige Leitungsfunktion   |

|                             | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------|--|---|---|--|--|---|---|--|
|                             |  |   |   |  |  |   | Dignitätsabklärung von Schilddrüsenknoten, schilddrüsenpezifische Tumormarker, Klinische Tätigkeit: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen als Nuklearmediziner, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein   |  |
| Dr. Hänscheid, Heribert     | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Mitgliedschaft DGN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dosimetrie in der Nuklearmedizin, Klinische Tätigkeit: Medizinphysiker in der Nuklearmedizin   | Keine  |
| PD Dr. Hautzel, Hubertus    | Urenco, Gronau                                 | Nein  | Sanofi Aventis Deutschland, Rheumaakademie, Akademie für Krisenmanagement, Notfallplanung und Zivilschutz, Urenco, Gronau | Nein   | PARI Gmbh Starnberg                                | Nein  | Mitglied: Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Nuklearmedizin / Schriftführer des Vorstands, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurowissenschaften, Onkologie, Schilddrüsneheilkunde - Diagnostik Therapie, Klinische Tätigkeit: Onkologie Diagnostik, funktionelle Bildgebung Lunge, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Spezialkurs Offene radioaktive Stoffe in der Nuklearmedizin / Kursstätte für Strahlenschutz, FH Aachen | Keine  |
| Prof. Dr. Holzer, Katharina | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitarbeit Leitlinie Hyperparathyreoidismus   | Keine  |

|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)  | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien        | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------|--|--|---|--|---|---|---|--|
| Prof. Dr. Dr. Jentzen, Walter | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Nein  | Nein  | Nein  | Keine  |
| Priv.-Doz. Dr. Karger, Stefan | Sanofi   | Sektion Schilddrüse der DGE  | Sanofi, Amgen, Shire, UCB, BDI, Forum für Medizinische Fortbildung, Berufsverband Orthopädie u. Unfallchirurgie | Nein   | keine   | keine   | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Mitglied im Bereich der Sektion Schilddrüse der DGE, Bund der Osteologen Sachsen, Regionaler Expertenkreis Osteoporose (REKO), Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsenheilkunde und Osteologie, Klinische Tätigkeit: Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie mit Schwerpunkt Schilddrüsenheilkunde und Osteologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Luisenthaler Gespräche der DGE, Sektionstagung Schilddrüse der DGE, Leipziger Schilddrüsenabend, Leipziger Osteoporoseabend, Persönliche Beziehung: nein | Moderat: Stimmenthaltung bei Abstimmung über TKI                                   |
| Prof. Dr. Keilmann, Annerose  | Nein   | Wissenschaftlicher Beirat des Deutschen Bunds der Logopäden, Wissenschaftlicher Beirat der KIND-Stiftung | Nein  | Nein   | Gohrbandt AE, Aschoff A, Gohrbandt B, Lang H, Musholt TJ. | Nein  | Mitglied: Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Therapie von Stimm- und Schluckstörungen unterschiedlicher Ätiogenese,   | Keine  |

|                           | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                               | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien         | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------|--|---|---|--|--|---|--|--|
|                           |  |   |   |  |  |   | Klinische Tätigkeit: Therapie von Stimm- und Schluckstörungen unterschiedlicher Ätiogenese   |  |
| Prof. Dr. Kreißl, Michael | Nein   | Eisai GmbH, Ipsen, Exelixis, Novartis, Onkowsissen. de, Bayer Healthcare, Openhealth, Lilly | AAA; Novartis, Sanofi-Aventis, GE, Lilly, Pfizer, Liam GmbH, Takeda, Ipsen, Merck | Sanofi   | Sanofi, MSD, Pharmatropix, ITM, Exelixis, Bayer Healthcare | Nein  | Mitglied: DGN (Vorsitz Ausschuss Schilddrüse)<br>Dt. Ges. f. Nuklearmedizin, Mitglied: DGE (Sprecher Sektion Schilddrüse)<br>Dt. Ges. f. Endokrinologie, Mitglied: EANM<br>European Association of Nuclear Medicine, seit 2 Jahren auch Member Thyroid committee, Mitglied: SNMMI<br>Society of Nuclear Medicine and Molecular imaging, Mitglied: IRIST (Sekretär)<br>International Research Group on Immuno-Scintigraphy and Therapy, Mitglied: GNM (Regionaler Vorstand Sachsen-Anhalt)<br>Gesellschaft für Nuklearmedizin Sachsen, Mitglied: BGN<br>Bayerischer Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: Berater für den Bundesverband Schilddrüsenkrebs (Ohne Schilddrüse leben e.V.) mit Schwerpunkt fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom, Mitglied: BDN - Mitglied, Mitglied: ETA<br>European Thyroid Association - Mitglied, Mitglied: Österreichische Schilddrüsengesellschaft - | Hoch:<br>Ausschluss von Beratung und Abstimmung über TKI                           |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in   | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|--|---|--|--|--|---|--|--|
|  |  |   |  |  |  |   | Mitglied   |  |
| Prof. Dr. Dr. Kroiß, Matthias          | Loxo Oncology, now Loxo at Lilly, Lilly, Ipsen, Ipsen, Lilly, Lilly, Stiftung Forschung hilft, HEXAL | Lilly, Bayer, Bayer, Eisai, Eisai, Lilly                      | Lilly, Lilly, Ipsen, MSD, MSD, Lilly       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Hoch:<br>Ausschluss von Beratung und Abstimmung über TKI                           |
| Dipl.-Soz.-Wiss. Langer, Thomas        | Nein   | Nein  | AWMF                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)  | Keine  |
| Prof. Dr. Lauenstein, Thomas           | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| Priv.-Doz. Dr. Leidig-Bruckner, Gudrun | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Wissenschaftliche Tätigkeit: Wertigkeit molekulargenet. Diagnostik (BRAF-Mutationen und andere) aus Feinnadelpunktionen der SD- klinische Beobachtungsstudie Mibi-Schilddrüsenszintigraphie zur weiteren Beurteilung der Knotendignität , Klinische Tätigkeit: Ambulante Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen, u.a. SD-Knoten, Therapieplanung und Verlaufskontrolle Diagnose, Therapieplanung und Nachsorge von Pat. mit schilddrüsenkarzinomen | Keine  |



|                            | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit   | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
| Prof. Dr. Lorenz, Kerstin  | keine  | Medtronic International                                       | keine  | keine  | keine  | keine   | Mitglied: CAEK (Vorsitzende), ESES (Mitglied), DGE (Mitglied), Sektion Schilddrüse (Mitglied), DGAV (Präsidiumsmitglied), DGCH (Mitglied), BDC (Mitglied), ATA (Mitglied)  | Keine  |
| Prof. Dr. Luster, Markus   | Merck-Serono, Eisai                            | Sanofi Genzyme  | Bayer  | Norgine, Shire                                 | Nein   | Nein  | Mitglied: Ohne Schilddrüse leben e.V., EANM, DGE, Forum Schilddrüse, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.   | Moderat: Stimmenthaltung bei schilddrüsenpezifischer Medikation                    |
| Prof. Dr. Meissner, Markus | Nein   | BMS, Sanofi   | BMS  | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: DKG, DDG, DGP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Melanomtherapie, Hautchirurgie, kutane Lymphome, Klinische Tätigkeit: Leiter eines universitären Hautkrebszentrums, Leiter einer universitären Dermatochirurgie, Persönliche Beziehung: Boehringer Ingelheim   | Keine  |
| Dr. Muchalla, Philipp      | Nein   | EISAI GmbH<br>Lyoner Str. 36<br>60528 Frankfurt am Main       | EndoScience<br>Endokrinologie<br>Service GmbH<br>Hopfengarten<br>weg 19<br>90518 Altdorf,<br>Nationale<br>Gesundheits-<br>AKADAMIE<br>NGA GmbH<br>Claire-<br>Waldorff-Str. 3<br>10117 Berlin | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. - Mitglied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. - Mitglied, Mitglied: Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie Diabetologie e.V. - Mitglied, Mitglied: Marburger Bund e.V. - Mitglied, Mitglied: Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V. - Ärztlicher Berater im Vorstand, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angewandte | Keine  |

|                            | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit   | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
|                            |  |   |  |  |  |   | Endokrinologie e.V. - Mitglied   |  |
| Prof. Dr. Musholt, Thomas  | Atheneum                                       | None  | Pathology Limburg and Novartis, NEN Summer School Endocrinology University Mainz and Ipsen, Chir Kolloq Niels-Stensen-Klinik, DGIM, Deutsche Gesellschaft Pathologie, Nürnberger Schilddrüsensymposium sponsored by Sanofi, CAEK Symposium Hypoparathyroidismus sponsored by Takeda, Beraterworkshop NSD sponsored by Takeda | None   | None   | None  | Mitglied: DGAV/CAEK, Mitglied: ESES, Mitglied: BDC, Mitglied: DGC, Mitglied: Eurocrine, Mitglied: AAES, Mitglied: IAES, Mitglied: DGE/Section Thyroid, Mitglied: Ohne Schilddrüse leben, Mitglied: ETA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molecular genetics of thyroid cancer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery, Wissenschaftliche Tätigkeit: Complications of thyroid surgery, Klinische Tätigkeit: Professor of Endocrine Surgery, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: None, Persönliche Beziehung: None. Spouse is non-authorized employee of Sanofi | Moderat: Stimmenthaltung bei Therapie des Hypoparathyroidismus                     |
| Prof. Dr. Nagarajah, James | Novartis AG                                    | CURIUM  | Bayer AG   | Nein   | Novartis/AAA, ABX                                  | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: European Association for Nuclear Medicine, Mitglied: European Association of Urology   | Hoch: Ausschluß von Beratungen bezüglich TKI                                       |

|                           | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)   | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien   | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------|--|---|--|--|--|---|---|--|
| Prof. Dr. Nestle, Ursula  | Nein   | Astra Zeneca, MSD   | Astra Zeneca                               | Astra Zeneca, MSD                              | Deutsche Krebshilfe  | Nein  | Mitglied: DEGRO, ARO, ESTRO als Strahlentherapeutin<br>Sprecherin der ARO (Arbeitsgemeinschaft radiologische Onkologie in der dt. Krebsgesellschaft),<br>Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkrebs, Hochpräzisionsbestrahlung, Kombination Nuklearmedizin und Strahlentherapie, Klinische Tätigkeit: gesamte Radioonkologie, früher auch Nuklearmedizin  | Keine  |
| Prof. Dr. Niederle, Bruno | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein  | Keine  |
| Dr. Nothacker, Monika     | no positions with payment                      | -Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality)<br>Honoraria as described<br>- Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG | Berlin School of Public Health             | Nein   | German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund | no  | Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member)<br>- German Cancer Society (member until 12/2020)<br>- Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline | Keine  |

|                                     | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in   | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------------|--|---|--|--|--|---|---|--|
|                                     |  |   |  |  |  |   | developers in Germany ,<br>Persönliche Beziehung: no  |  |
| Prof. Dr. med. Palmedo, Holger      | Bayer  | Bayer   | Nein                                       | Bayer  | Bayer  | Nein  | Mitglied: Vorstand der DGN, Vorstand Kompetenznetz Schilddrüse Bonn-Rhein-Sieg, wissenschaftl. Beirat BPS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radionuklidtherapie- und Diagnostik bei Knochenmetastasen, Klinische Tätigkeit: s.o. + PET-CT, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schilddrüsenfortbildung | Keine  |
| Univ.-Prof. Dr. Persigehl, Thorsten | DFG, BMBF/NUM, Sino-German Foundation/ DFG, Bayer , Roche, MSD, EU EFRE, Deutsche Krebshilfe | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Vorstand AG Onkologische Bildgebung   | Keine  |
| Piechotta, Vanessa                  | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein  | Keine  |
| Prof. Dr. Raue, Friedhelm           | Nein   | Nein  | Firma Lilly                                | Nein   | Nein   | Nein  | Nein  | Gering:<br>keine alleinige Leitungsfunktion  |
| Prof. Rayes, Nada                   | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein  | Keine  |
| Dr. Redlich, Antje                  | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Nein   | Nein  | Nein  | Keine  |

|                              | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit                              | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------|--|---|---|--|--|---|--|--|
| Prof. Dr. Reiners, Christoph | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Fachverband Strahlenschutz, Sekretär des Arbeitskreises Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: strahleninduziertes Schilddrüsenkarzinom, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine   | Keine  |
| Rimmele, Harald              | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| Prof. Dr. Ruf, Juri          | Nein   | Nein  | Fa. Janssen, AGNU - Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen e. V. | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin - einfaches Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nuklearmedizinische Therapie neuroendokriner Tumoren (PRRT) und des Prostatakarzinoms (PSMA-RLT), Klinische Tätigkeit: Nuklearmedizinische Therapie neuroendokriner Tumoren (PRRT) und des Prostatakarzinoms (PSMA-RLT)<br><br>Hybridbildung neuroendokriner Tumoren | Keine  |
| Dr. Schabram, Jochen         | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: Zertifizierungs- Auditor für die Fachgesellschaft DGAV / CAEK, Klinische Tätigkeit: klinische Tätigkeit im Gebiet der Endokrinen Chirurgie   | Keine  |
| PD Dr. med. Schenke,         | Nein   | Nein  | Sanofi Deutschland  | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: DGN, AG Schilddrüse MGN  | Keine  |

|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in    | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                           | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft   | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|---|--|--|
| Simone Agnes                  |   |   |   |  |  |   | EANM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zur Schilddrüsendiagnostik (insbesondere TIRADS, Elastographie, MIBI-Szintigraphie)   |  |
| Prof. Dr. Scheuba, Christian  | Nein  | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Mitglied: ESES Recorder<br><br>Surgents from Vienna Präsident  | Keine  |
| Prof. Dr. Schmid, Kurt Werner | Keine   | Keine   | IAP   | Wissenschaftliche Artikel  | Keine  | Keine   | Mitglied: Mitglied der DGP<br>Mitglied er IAP<br>Berufsverband Deutscher Pathologen e. V.,<br>Wissenschaftliche Tätigkeit: Molekularpathologie, endokrine Pathologie, Klinische Tätigkeit: Klinischer Pathologe, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: International Academy of Pathology (IAP), Deutsche Sektion, Persönliche Beziehung: Keine | Keine  |
| Prof. Dr. Schmidt, Matthias   | Keine dauerhaften Beraterverträge mit einer Firma | Novartis<br><br>(keine dauerhafte Tätigkeit, Einzelverträge zu Advisory Board Meetings) | Sanofi, Linie Henning Berlin (Einmaliger Vortrag + Hotelübernachtung und Reisekostenerstattung für Schilddrüse 2022 in Mannheim), 1 | Keine bezahlten Autorentätigkeiten für eine Firma. Herausgeber des Lehrbuches Nuklearmedizin □ | Keine seit 1.1.2020 bis 9.1.2023                   | Keine   | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, European Association of Nuclear Medicine, Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Nuklearmedizin, European Neuroendocrine Tumor Society, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Benigne und maligne SD-Erkrankungen, Radionuklidtherapien, Klinische   | Moderat: Stimmenthaltung bei Thyrotropin alpha                                     |

|   | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit   | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft  | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|--|---|--|---|---|--|
|   |  |   | x Advanced Accelerator Application Fallvorstellung Industriesymposium zur PRRT am 15.4.2021, 1 x Advisory Board Meeting der Firma Bayer zur Therapie von Tumoren mi NTRK-Genfusion am 29.4.2021, 1 x Advisory Board Meeting der Firma Pfizer zur ATTR-Amyloidose | Basiswissen und klinische Anwendung. 8. Auflage |  |   | Tätigkeit: Gesamtgebiet Diagnostik und Therapie in der Nuklearmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Hamburger Nuklearmedizin-Tage (Referent seit 2005 und wissenschaftlicher Leiter seit 2013)<br>Hamburger Nuklearmedizin-Tage wurden für 2020 + 2021 + 2022 wegen der Corona-Situation abgesagt.<br><br>, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Vorsitz des Arbeitsausschusses Leitlinien, Mitglied der DGN-Ausschüsse Schilddrüse, Fort- und Weiterbildung und Ethik Steuergruppen Mitglied bei der S3-LL Schilddrüsenkarzinom, Persönliche Beziehung: Keine persönlichen Beziehungen |  |
| Prof. Dr. Schott, Matthias                  | Nein   | versch. Firmen:EISAI, Roche, Novartis                         | versch. Firmen:EISAI, Ipsen, Siemens   | Nein  | Ipsen  | Nein  | Mitglied: DGE, DGIM, BDI, ETA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsenforschung (SD-Ca, autoimmune SD-Erkrankungen), Klinische Tätigkeit: Endokrinologie  | Moderat: Stimmenthaltung bei TKI   |
| Priv.-Doz. Dr. med. habil. Seifert, Philipp | Nein   | Nein  | Nein   | Nein  | Nein   | Nein  | Mitglied: Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Nuklearmedizin Mitteldeutschlands e.V.   | Keine  |
| PD Dr. Siebolts, Udo                        | Nein   | MSD, BMS, Roche, Merck, Lilly, Astra Zeneca                   | MSD, Böhringer Ingelheim,  | Nein  | Nein   | Nein  | Mitglied: Sprecher AG Molekularpathologie der DGP, Wissenschaftliche Tätigkeit:   | Gering: einziger Pathologe in Leitliniengruppe, jedoch                             |

|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit                               | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien   | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
|                               |  |   | BMS, AstraZeneca, Roche, Lilly, Merck, Novartis, Art Temp Communications |  |  |   | Schilddrüse MolPath und histologische Marker, Wissenschaftliche Tätigkeit: Molekularpathologie, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsenpathologie, Klinische Tätigkeit: Molekularpathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: IAP (internationale Akademie Pathologie) Fortbildungen MolPath   | ohne alleinige Autorenschaft   |
| Prof. Dr. Simon, Dietmar      | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| Prof. Dr. med. Skoetz, Nicole | Cochrane, Editorial Board                      | Scientific Committee Cochrane                                 | Nein   | Nein   | BMBF, Deutsche Krebshilfe, WHO, Cochrane, DFG, IQWiG | Nein  | Mitglied: EbM Netzwerk, Vorstand DGHO, Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematic Reviews, Cochrane Reviews, GRADE Methodik   | Keine  |
| Prof. Dr. Spitzweg, Christine | Nein, Nein, Nein, Nein                         | Bayer, Lilly, Eisai, Roche                                    | Ipsen, Sanofi  | Nein   | Lilly  | Nein  | Mitglied: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften<br>The European Neuroendocrine Tumor Society<br>The American Thyroid Association<br>The European Thyroid Association<br>The German Thyroid Association<br>The Endocrine Society<br>The German Endocrine Society<br>The German Society of Internal Medicine<br>German Diabetes Association<br>Mayo Alumni Association<br>German Society of Gene Therapy<br>German Cancer Society | Hoch: Stimmenthaltung bei Abstimmung über TKI                                      |



|                               | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien                              | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------|--|---|--|--|---|---|--|--|
|                               |  |   |  |  |   |   | European Society of Endocrinology<br>International Thyroid Oncology Group<br><br>Board of Directors der International Thyroid Oncology Group<br>, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsenkarzinome, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsenkarzinome neuroendokrine Tumoren endokrine Onkologie Endokrinologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:<br>Programm-Komitee der DGIM Tagung<br>Program Chair American Thyroid Association 2021<br>Program Chair der International Thyroid Oncology Group 2023 |  |
| Dr. Tiedje, Vera              | Nein   | Nein  | Nein                                       | Nein   | Deutsche Forschungsgesellschaft, Center for Experimental Immuno-oncology, MSKCC | Nein  | Nein   | Keine  |
| Priv.-Doz. Dr. Todica, Andrei | SIRTEX   | Nein  | SIRTEX, Pfizer                             | Nein   | Nein  | Nein  | Mitglied: Mitglied des Ausschusses Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: Mitglied des Ausschusses Positronen-Emissions-Tomographie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin,   | Keine  |

|                                 | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)                 | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit                                 | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|--|---|--|--|--|---|--|--|
|                                 |  |   |  |  |  |   | Wissenschaftliche Tätigkeit: Wissenschaftlicher Schwerpunkt im Bereich Schilddrüsenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Leitung der Nuklearmedizinischen Therapiestation an der Universität München  |  |
| Dr. Veit, Franziska             | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| Prof. Dr. med. Vordermark, Dirk | Nein   | Fa. Boehringer , Fa. Bristol Myers Squibb , Fa. Chugai , Fa. Merck, Fa. Roche | Fa. Roche, Fa. Astra Zeneca, Fa. Merck, Fa. Lilly, Fa. Ferring, Fa. Takeda | Nein   | Fa. Merck, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca            | Nein  | Mitglied: Aktuelle Funktionen<br><br>Mandatsträger der DEGRO/ARO in Leitliniengruppen (DKG / AWMF):<br>- Malignes Melanom (S3)<br>- Zervixkarzinom (S3)<br>- Endometriumkarzinom (S3)<br>- Psychoonkologie (S3)<br>- Dermatoonkologie (mehrere S2 / S3)<br>- Uterussarkom (S2)<br><br>Vertreter der DEGRO/ARO in Zertifizierungskommissionen für Organzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (Gyn. Krebszentren, Hauttumorzentren, Lungenkrebszentren)<br><br>Mitglied der Studienkommission "Hodgkin-Lymphom" der GPOH (Leiter der Referenzstrahlentherapie) | Moderat: Stimmenthaltung bei Strahlentherapie                                      |



|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|--|---|--|--|--|---|--|--|
|  |  |   |  |  |  |   | <p>Vorsitzender der Fach- und Prüfungskommission Strahlentherapie der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt</p> <p>Vorsitzender der Ärztlichen Stelle nach §83 Strahlenschutzverordnung (Strahlentherapie) der Ärztekammer Sachsen-Anhalt</p> <p>Stellv. Vorsitzender der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft</p> <p>Mitglied des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Regensburg</p> <p>Aktuelle Mitgliedschaften in Fachgesellschaften:</p> <p>Fellow der European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)</p> <p>Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST)</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der DKG</p> |  |

|                           | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in                         | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit   | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen  | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------|--|---|--|--|--|---|---|--|
|                           |  |   |  |  |  |   | <p>Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie (AGO) der DKG</p> <p>Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) der DKG</p> <p>Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA) der DKG</p> <p>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der GPOH</p> <p>, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Strahlentherapie und experimentelle Strahlenbiologie sämtlicher maligner Tumore ,<br/>Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie maligner Tumore</p> |  |
| Dr. Wächter, Sabine       | Nein   | Nein  | Nein   | Nein   | Nein   | Nein  | Nein  | Keine  |
| Prof. Dr. Weber, Theresia | Gutachtertätigkeit ausschließlich für Schlichtungsstellen und Gerichte | Teilnahme Advisory Board der Firma Shire                      | Vortrag über intraop. PTH-Messung, LMU München , Vortrag über OP-Indikation pHPT, Bund | Keine  | Keine  | Keine   | Mitglied: Schriftführerin Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie (CAEK),<br>Wissenschaftliche Tätigkeit: Primärer Hyperparathyreoidismus, Schilddrüsenkarzinome, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsen- und  | Keine  |

|  | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit  | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|--|---|---|--|--|---|--|--|
|  |  |   | Deutscher Internisten, Vortrag über Strategien zur Vermeidung des postoperativen Hypoparathyreoidismus, Universität Innsbruck, Vortrag über chirurgische Therapie des papillären und medullären Schilddrüsenkarzinoms, Sanofi-Aventis, Vortrag: Verlauf nach Operation benigner Schilddrüsenerkrankungen: Wann und wie radikal sollte eine benigne Schilddrüsenerkrankung operiert werden? Schilddrüsen Update 2022, Berlin, Sanofi-Aventis |  |  |   | Nebenschilddrüsenchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine |  |

|                       | Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit    | Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft | Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien | Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interessen   | Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------|--|---|---|--|--|---|--|--|
| Wenzel, Gregor        | Nein   | Nein  | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Keine  |
| PD Dr. Zimny, Michael | Nein   | Nein  | Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. | Nein   | Nein   | Aktienbesitz Bayer Ag   | Mitglied: Berufsverband Deutscher Nuklearmedizin e.V. Landesvorsitzender Hessen, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Vorsitzender AG in-vitro Diagnostik Mitglied Ausschuss Schilddrüse, Mitglied: Kassenärztliche Vereinigung Hessen Mitglied Qualitätskommission Nuklearmedizin , Wissenschaftliche Tätigkeit: Schilddrüsendiagnostik, Sonographie, Szintigraphie, Klinische Tätigkeit: Schilddrüsendiagnostik und -Therapie, Radioiodtherapie konventionelle Nuklearmedizin Radioimmunologisches Labor | Keine  |

## 11.1. Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren

### 11.1.1.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde von Katharina Klein zwischen dem 29.09.2023 und 08.10.2023 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

#### **Population:**

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

thyroid\* OR thyreoid\*

AND (cancer\* OR carcinom\* OR tumor\* OR tumour\* OR neoplas\* OR malign\* OR adenocarcinom\*)

#### **Intervention:**

Qualitätsindikator (QI); Qualitätsindikatoren

Quality Indicator\*

"quality indicator" OR "quality indicators" OR "performance indicator" OR "performance indicators" OR "quality measure" OR "quality measures" OR "indicator of quality" OR "indicators of quality" OR "performance measure" OR "performance measures"

Bei der Suche erfolgte keine Einschränkung des Suchzeitraums.  
Sprachrestriktionen: englisch, deutsch

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

#### **Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:**

- Literaturdatenbanken: PubMed:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>
- Webseiten internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle. Sie wurden entsprechend modifiziert und unter Punkt 2: Recherchestrategien dargelegt.

### 11.1.1.2. Recherchestrategien

#### 11.1.1.2.1. Pubmed

Recherche erfolgte am: 03.10.2023

| Suche | Suchbegriffe  | Treffer   |
|-------|---|-----------|
| #1    | Neoplasms[MeSH] OR neoplasm*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR adenocarcinom*[tiab] OR adeno-carcinom*[tiab] OR adenom*[tiab] OR malignan*[tiab] OR cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab]   | 5.052,876 |
| #2    | Thyroid*[tiab] OR thyreoid*   | 226,602   |
| #3    | #1 AND #2   | 95,777    |
| #4    | thyroid neoplasms[MeSH] OR (thyroid cancer[MeSH] OR thyroid diseases[MeSH] OR (thyroid cancer*[tiab] OR Thyroid carcinoma*[tiab] OR PCTC*[tiab] OR ATC*[tiab] OR MTC*[tiab]   | 182,373   |
| #5    | #3 OR #4  | 202,676   |
| #6    | "quality indicators, health care"[MesH]   | 24,982    |
| #7    | "quality indicator"[tiab] OR "quality indicators"[tiab] OR "performance indicator"[tiab] OR "performance indicators"[tiab] OR "quality measure"[tiab] OR "quality measures"[tiab] OR "indicator of quality"[tiab] OR "indicators of quality"[tiab] OR "performance measure"[tiab] OR "performance measures" | 34,473    |
| #8    | #6 OR #7  | 53,303    |
| #9    | #5 AND #8   | 111       |
| #10   | #9 Filters: English, German   | 111       |
| #11   | #9 NOT "The Cochrane database of systematic reviews" [Journal]  | 111       |

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed): 111



### 11.1.1.2.2. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Recherche erfolgte vom 07.10 bis 08.10.2023

| Institution   | Quelle   | Treffer |
|---|--|---------|
| CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services)                                    | <a href="https://www.cms.gov/medicare/quality/measures/core-measures">https://www.cms.gov/medicare/quality/measures/core-measures</a>  | 0       |
| ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative | QOPI (Quality Oncology Practice Initiative)<br><a href="https://practice.asco.org/">https://practice.asco.org/</a><br><a href="https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures">https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/quality-oncology-practice-initiative/qopi-related-measures</a><br><a href="https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry">https://practice.asco.org/quality-improvement/quality-programs/qopi-reporting-registry</a> | 0       |
| ISD (Scotland Health Indicators)  | <a href="http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer">http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer</a><br><a href="http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx">http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx</a><br><a href="https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI">https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Quality-Indicators/Cancer-QPI</a>                            | 0       |
| NHS (National Health Services)  | Indicators for Quality Improvement<br><a href="https://digital.nhs.uk/">https://digital.nhs.uk/</a><br><a href="https://digital.nhs.uk/data-and-information">https://digital.nhs.uk/data-and-information</a><br><a href="https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/index/All/Cancer">https://www.nice.org.uk/standards-and-indicators/index/All/Cancer</a>  | 0       |
| NQF (National Quality Forum)  | Performance Measures<br><a href="http://www.qualityforum.org/QPS">http://www.qualityforum.org/QPS</a><br><a href="http://www.qualityforum.org/Home.aspx">http://www.qualityforum.org/Home.aspx</a>   | 0       |
| KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)  | <a href="https://kce.fgov.be">https://kce.fgov.be</a><br><a href="https://kce.fgov.be/en/all-reports">https://kce.fgov.be/en/all-reports</a>   | 0       |
| OECD (Organization for Economic Co-Operation and Development)                     | Health Care Quality Indicators – Cancer Care<br><a href="https://stats.oecd.org/Index.aspx?QueryId=51882">https://stats.oecd.org/Index.aspx?QueryId=51882</a>  | 0       |
| ACHS (Australian Council on Healthcare Standards)                                 | <a href="https://www.achs.org.au/">https://www.achs.org.au/</a><br>Clinical Indicator Program (CIP)<br><a href="https://www.achs.org.au/our-services/pos/cip">https://www.achs.org.au/our-services/pos/cip</a><br><a href="https://www.safetyandquality.gov.au/standards/clinical-care-standards/colonoscopy-clinical-care-standard">https://www.safetyandquality.gov.au/standards/clinical-care-standards/colonoscopy-clinical-care-standard</a>  | 0       |

| Institution  | Quelle   | Treffer |
|--|--|---------|
| ANQ (Nationaler Verein Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken) | <a href="https://www.anq.ch/de/">https://www.anq.ch/de/</a>  | 0       |
| Europäische Kommission   | ECHI – Europäische Gesundheitsindikatoren<br><a href="https://health.ec.europa.eu/indicators-and-data/european-core-health-indicators-echi_de">https://health.ec.europa.eu/indicators-and-data/european-core-health-indicators-echi_de</a> | 0       |
| NCQA (National Committee for Quality Assurance)                        | HEDIS – Measures<br><a href="https://www.ncqa.org/hedis/measures/">https://www.ncqa.org/hedis/measures/</a>  | 0       |

### 11.1.1.3. Rechercheergebnisse Ausschlussgründe:

A1: **kein oder kein themenspezifischer QI** (kein QI oder QI anderer Entität oder unspezifischer QI)

A2: **Publikationsart** (z.B.: Letter, Editorial, nur Abstract)

A3: **Doppelpublikation**

A4: **Volltext nicht verfügbar**

#### 11.1.1.3.1. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung: 16

Treffer nach Volltextsichtung: **6 Publikationen / 21 QIs** [1] [2] [3] [4] [5] [6]

Brandler et al. 2016 [1]

| Indikator  | Ergebnisse vorhanden? | Starke Empfehlung der S3-LL |
|--|-----------------------|-----------------------------|
| QI: Rate of "atypia of undetermined significance" in FNA | ja                    | Nein                        |

Schneider et al. 2013 [2]

| Indikator  | Ergebnisse vorhanden? | Starke Empfehlung der S3-LL |
|--|-----------------------|-----------------------------|
| QI: Ratio des prozentualen Uptakes zur verabreichten Radioioddosis | ja                    | nein                        |

Karnchanasorn et al. 2017 [3]

| Indikator  | Ergebnisse vorhanden? | Starke Empfehlung der S3-LL  |
|--|-----------------------|--|
| Quality measures:<br>Documentation of family history of thyroid cancer   | ja                    | nein   |
| Documentation of childhood radiation exposure  | ja                    | nein   |
| Documentation of neck symptoms including dysphonia, dysphagia, dyspnea   | ja                    | nein   |
| Presence of TSH values prior to ultrasound guided fine needle aspiration (UGFNA)   | ja                    | nein   |
| Presence of thyroid ultrasound prior to UGFNA  | ja                    | nein   |
| Ultrasound description:<br>consistency (presence of solid, cystic, or mixed nodules)<br>echogenicity<br>presence or absence of microcalcification<br>margin of nodules<br>cervical lymphadenopathy<br>evidence of growth | ja                    | vgl. Empfehlung 3.3 (EK, starker Konsens):<br>"sollte mittels TIRADS erfolgen" |

Lui &amp; Wiseman 2016 [4]

| Indikator   | Ergebnisse vorhanden? | Starke Empfehlung der S3-LL   |
|---|-----------------------|---|
| QI: Remnant thyroid tissue uptake of RAI (Radioactive iodine) | ja                    | nein<br>vgl. Schneider et al. 2013 [2]; Mak et al. 2022 [5]   |
| QI: Metastatic lymph node ratio                               | ja                    | ja<br>vgl. Empfehlung 4.4 (EK, starker Konsens) = potentieller QI 14<br>vgl. Empfehlung 4.23 (EK, starker Konsens) = potentieller QI 22<br>vgl. Mak et al. 2022 [5] |
| QI: Postoperative thyroglobulin level                         | ja                    | nein<br>Mak et al. 2022 [5]   |

Mak et al. 2022 [5]

| Indikator   | Ergebnisse vorhanden? | Starke Empfehlung der S3-LL   |
|---|-----------------------|---|
| QI: Postoperative serum thyroglobulin level       | ja                    | nein<br>Lui & Wiseman 2016 [4]  |
| QI: Metastatic lymph node ratio                   | ja                    | ja<br><br>vgl. Empfehlung 4.4 (EK, starker Konsens)<br>= potentieller QI 14<br><br>vgl. Empfehlung 4.23 (EK, starker Konsens)<br>= potentieller QI 22<br><br>vgl. Lui & Wiseman [4] |
| QI: 24-h RAIU (remnant radioactive iodine uptake) | ja                    | nein<br>vgl. Schneider et al. 2013 [2]; Lui & Wiseman 2016 [4]  |

Megwalu et al. 2020 [6]

| Indikator   | Ergebnisse vorhanden? | Starke Empfehlung der S3-LL   |
|---|-----------------------|---|
| QI: Thyroid cancer volume per year  | ja                    | nein<br>vgl. Empfehlung 5.29 (EG B)   |
| QI: Percentage of patients with high-risk tumors (tumor >4cm, T4 disease, nodal disease, or distant metastasis) treated with total/near-total thyroidectomy | ja                    | nein<br>vgl. Erläuterungen, Kap. 5.3.1.1<br>(Empfehlungen zum Resektionsausmaß i.d.R. EG B) |
| QI: Percentage of ATA (American Thyroid Association) high-risk patients treated with RAI (radioactive iodine)   | ja                    | nein<br>vgl. Erläuterungen, Kap. 5.8.2 (S. 109)   |
| QI: Percentage of patients with lymph node metastasis treated with neck dissection  | ja                    | nein  |
| QI: National Comprehensive Cancer Network certification status  | ja                    | nein  |
| QI: National Cancer Institute-designated cancer center  | ja                    | nein  |
| QI: American College of Surgeons certification  | ja                    | nein  |

**11.1.1.3.2. Internationale Qualitätsindikatoren**

Recherchedatum: 07.10 bis 08.10.2023

Bei der Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren konnten keine Ergebnisse gefunden werden.

Konsultationssfassung

## 12. Anlage 2: Evidenzbericht zur Empfehlung 7.11

### 12.1. Schlüsselfrage

Wirksamkeit einer systemischen medikamentösen Therapie für die Behandlung des metastasierten radioiodrefraktären DTC/PDTC mit Thyrosinkinaseinhibitoren

### 12.2. Schlüsselfrage im PICO-Format

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Patient</b>      | Patienten mit radioiodrefraktärem metastasiertem DTC   |
| <b>Intervention</b> | Systemische medikamentöse Therapie mit den zugelassenen Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Sorafenib oder Lenvatinib oder Cabozantinib |
| <b>Comparison</b>   | Placebo  |
| <b>Outcome</b>      | Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Ansprechen  |

### 12.3. Suchstrategie

#### 12.3.1. PubMed

| # | Searches   |
|---|--|
| 1 | Sorafenib OR Lenvatinib OR Cabozantinib) AND metastatic AND Thyroid AND Cancer AND "systematic review" |

### 12.4. Ergebnis der Recherche

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Fundstellen</b>          | 16, davon 11 Systemic Reviews  |
| <b>davon eingeschlossen</b> | In allen Reviews wurden dieselben RCTs benannt.<br>Sorafenib: DECISION (Brose)<br>Lenvatinib: SELECT<br>Cabozantinib: COSMIC<br>Diese wurden einzeln bewertet. |

## 12.5. Evidenztabellen

### 12.5.1. Einzelstudien

| Referenz/<br>Studientyp                  | Untersuchte Population  | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|--|---|---------------|-----------|--------------------------|---|--|
| DECISION<br>Brose 2014<br>[1007]         | Patients with Stage 3-4 and<br>ECOG 0-2 Thyroid<br>Neoplasms  | Sorafenib     | Placebo   | OS<br>PFS                | HR 0.8 [0.54; 1.19]; p=0.14<br>HR 0.59 [0.45; 0.76]; p<0.0001 | ⊕⊕⊕⊖<br>⊕⊕⊕⊖<br>Randomized, Parallel<br>Assignment, Phase 3<br>quadruple-blind study |
| SELECT<br>Schlumberger<br>2015<br>[1008] | 261 Patients with Stage 3-4<br>and ECOG 0-1 Thyroid<br>Cancer | Lenvatinib    | Placebo   | OS<br>PFS                | HR 0.62 [0.4; 1]; p=0.0510<br>HR 0.21 [0.14; 0.31]; p<0.001   | ⊕⊕⊕⊕<br>⊕⊕⊕⊖<br>Randomized, Parallel<br>Assignment, Phase 3<br>triple-blind study    |
| COSMIC-311<br>Brose 2022<br>[1009]       | 170 Patients Stage 2-4 and<br>ECOG 0-1                        | Carbozantinib | Placebo   | OS<br>PFS                | HR 0.76 [0.45; 1.31] n.s.<br>HR 0.22 [0.15; 0.32]; p<0.0001   | ⊕⊕⊕⊕<br>⊕⊕⊕⊖<br>Randomized, Parallel<br>Assignment, Phase 3 triple-<br>blind study   |

## 13. Anlage 3: Evidenzbericht zur Empfehlung 7.14

### 13.1. Schlüsselfrage

Wirksamkeit einer systemischen medikamentösen Therapie für die Behandlung des metastasierten radioiodrefraktären TRK-Fusion positiven DTC/PDTC mit TRK Inhibitor

#### 13.1.1. Schlüsselfrage im PICO-Format

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Patient</b>      | Patienten mit radioiodrefraktärem TRK-fusion positivem metastasiertem DTC |
| <b>Intervention</b> | Systemische medikamentöse Therapie mit dem TRK-Inhibitor Larotrectinib    |
| <b>Comparison</b>   | Placebo   |
| <b>Outcome</b>      | Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Ansprechen                 |

### 13.2. Suchstrategie

#### 13.2.1. PubMed

| # | Searches  |
|---|---|
| 1 | Larotrectinib AND thyroid cancer AND metastatic |

### 13.3. Ergebnis der Recherche

|                      |  |
|----------------------|--|
| Fundstellen          | 19<br>davon ausgeschlossen 18, da nicht DTC oder PDTC oder falsche Fragestellung |
| davon eingeschlossen | 1  |



### 13.4. Evidenztabelle

| Referenz/<br>Studientyp      | Untersuchte Population                                    | Intervention  | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse                       | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse   |
|------------------------------|---|---------------|-----------|--------------------------|---------------------------------------|--|
| Waguespack<br>2022<br>[1025] | 29 Patients with Solid<br>Tumors Harboring NTRK<br>Fusion | Larotrectinib |           | OS<br>PFS                | 8,8 Monate [2.6 ]<br>2,2 Monate [0.9] | ⊕⊕⊕⊕<br>⊕⊕⊕⊕<br>Nonralarandomized,<br>Parallel Assignment,<br>Phase 1/ 2 Open Label<br>study |

Konsultationsfach

Konsultationssfassung

## 14. Anlage 4: Evidenzbericht zur Empfehlung 7.16

### 14.1. Schlüsselfrage

Wirksamkeit einer systemischen medikamentösen Therapie für die Behandlung des metastasierten radioiodrefraktären BRAF-mutierten DTC/PDTC mit selektivem BRAF-Inhibitor

#### 14.1.1. Schlüsselfrage im PICO-Format

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Patient</b>      | Patienten mit radioiodrefraktärem BRAF mutiertem metastasiertem DTC |
| <b>Intervention</b> | Systemische medikamentöse Therapie r Dabrafenib + Trametinib        |
| <b>Comparison</b>   | Dabrafenib  |
| <b>Outcome</b>      | Ansprechen  |

### 14.2. Suchstrategie

#### 14.2.1. PubMed

| # | Searches   |
|---|--|
| 1 | Dabrafenib AND differentiated AND Thyroid AND Cancer and iodine refractory |

### 14.3. Ergebnis der Recherche

|                      |  |
|----------------------|--|
| Fundstellen          | 17<br>davon ausgeschlossen 16, da keine (Studie oder Systematic Review) oder falsche Fragestellung |
| davon eingeschlossen | 1  |

## 14.4. Evidenztabellen

### 14.4.1. Einzelstudien

| Referenz/<br>Studientyp       | Untersuchte Population  | Intervention               | Kontrolle  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse  |
|-------------------------------|---|----------------------------|------------|--------------------------|--|---|
| Busaidy,<br>N et al<br>[1030] | 53 Patients with Stage 3-4<br>and ECOG 0-1 Follicular<br>Thyroid Cancer | Dabrafenib +<br>Trametinib | Dabrafenib | ORR<br>OS<br>PFS         | 48% OR 0,88 [0,48 – 1,56; CI 95%]<br>37.9 [23.4; ] Vs 47.5 [27.9; 57.8]<br>10.7 [3.8; 34.7] Vs 15.1 [12.3; 37.3] | ⊕⊕⊕⊕<br>⊕⊕⊕⊕<br>⊕⊕⊕⊕<br>Randomized,<br>Crossover Assignment,<br>Phase 2 Open Label<br>study |

Konsultations!

### 14.4.2. Systematische Übersichten/Meta-Analysen

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte<br>Studien | (verglichene)<br>Interventionen/<br>(ggf. Dosierung) | untersuchte<br>Endpunkte | Ergebnisse | methodische<br>Bemerkungen /<br>Evidenzklasse (SIGN/<br>CEBM Oxford) | Literaturbelege/<br>eingeschlossene<br>Publikationen |
|-------------------------|------------------------|--|--------------------------|------------|--|--|
|                         |                        |  |                          |            |  |  |

Konsultationsfas-

## 15. Anlage 5: Evidenzbericht zur Empfehlung 8.31

### 15.1. Schlüsselfrage

Wirksamkeit von Cabozantinib oder Vandetanib für die Behandlung des metastasierten Medullären Schilddrüsenkarzinoms

### 15.2. Schlüsselfrage im PICO-Format

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Patient</b>      | Patienten mit metastasiertem MTC              |
| <b>Intervention</b> | Systemische medikamentöse Therapie            |
| <b>Comparison</b>   | Placebo                                       |
| <b>Outcome</b>      | Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben |

### 15.3. Suchstrategie

#### 15.3.1. PubMed

| # | Searches  |
|---|---|
| 1 | Cabozantinib and vandetanib AND "systematic review" |

### 15.4. Ergebnis der Recherche

|                      |   |
|----------------------|---|
| Fundstellen          | 11  |
| davon eingeschlossen | 2 von Tappenden et al. 2019 [1140] zitierte Phase-III-Studien |

## 15.5. Evidenztabellen

### 15.5.1. Einzelstudien

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population   | Intervention   | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte                                     | Hauptergebnisse  | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse                                       |
|-------------------------|--|--|-----------|--|--|--|
| Tappenden<br>[1140]     | Patienten mit<br>metastasiertem MTC  | Systemische<br>Therapie mit<br>Vandetanib<br>und<br>Cabozantinib |           |  | Analysiert wurden die beiden Publikationen<br>Wells [1142]<br>Elisei [1143]  |  |
| Wells<br>[1141]         | Patienten (n=331) mit<br>metastasiertem MTC  | Systemische<br>Therapie mit<br>Vandetanib                        | Placebo   | Progressions-<br>freies<br>Überleben<br>Gesamtüber-<br>leben | Ergebnisse zum Datenschnitt Juli 2009, bei<br>medianen Follow-up von 24 Monaten:<br>Medianes progressionsfreies Überleben<br>Verum 30,5 Monate im Vergleich<br>zu Placebo 11,2 Monate<br>HR für PFS 0,46 (95%CI: 0,31-0,69)<br>Die Daten für das Gesamtüberleben<br>konnten noch nicht ausgewertet werden, da<br>bei die Sterberate in beiden Armen deutlich<br>unter 50% lag<br>Ansprechrate nach RECIST 45%<br>Nebenwirkungen waren häufig | Oxford (2009) 1b<br>Phase III Studie<br>Risk of Bias moderat<br>Cross over erlaubt |
| Elisei<br>[1142]        | Patienten (n=330) mit<br>metastasiertem MTC und<br>radiologisch dokumentiertem<br>Progress | Systemische<br>Therapie mit<br>Cabozantinib                      | Placebo   | Progressions-<br>freies<br>Überleben<br>Gesamtüberle-<br>ben | Ergebnisse zum Datenschnitt Juni 2011, bei<br>medianen Follow-up von 14 Monaten<br>Medianes progressionsfreies Überleben<br>Verum: 11,2 Monate im Vergleich zu<br>Placebo 4,0 Monate<br>PFS: HR 0,28 (95%CI: 0,19-0,40)<br>Gesamtüberleben: HR, 0,98; 95% CI, 0,63<br>to 1,52  | Oxford (2009) 1b<br>Phase III Studie<br>Cross over erlaubt<br>Risk of Bias gering  |

| Referenz/<br>Studientyp | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|-------------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|
|-------------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------------------|-----------------|--|

Responserate Verum 28 % bei Placebo 0%  
Nebenwirkungen führten bei 79% der  
Patienten in der Verum und 65% in der  
Placebogruppe zur Dosisreduktion, bei 16 %  
bzw. 8% zum Behandlungsabbruch

Konsultationssfassung



## 16. Anlage 6: Evidenzbericht zur Empfehlung 8.32

### 16.1. Schlüsselfrage

Wirksamkeit einer systemischen medikamentösen Therapie für die Behandlung des metastasierten Medullären Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Mutation oder RET-Alteration

### 16.2. Schlüsselfrage im PICO-Format

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Patient</b>      | Patienten mit metastasiertem MTC                          |
| <b>Intervention</b> | Systemische medikamentöse Therapie                        |
| <b>Comparison</b>   | Placebo   |
| <b>Outcome</b>      | Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Ansprechen |

### 16.3. Suchstrategie

#### 16.3.1. PubMed

| # | Searches   |
|---|--|
| 1 | („RET-Inhibitor“ OR RET-Altered) AND „medullary thyroid cancer**“) |

### 16.4. Ergebnis der Recherche

|                      |   |
|----------------------|---|
| Fundstellen          | 11                                      |
| davon eingeschlossen | 3; 2 Phase I/II – eine Phase III Studie |

## 16.5. Evidenztabellen

### 16.5.1. Einzelstudien

| Referenz/<br>Studientyp                    | Untersuchte Population   | Intervention                           | Kontrolle                    | untersuchte<br>Endpunkte  | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse                 |
|--|--|--|------------------------------|---|---|--|
| Hadoux<br>[1149]<br>Studie<br>LIBRETTO-531 | Patienten (n=291) mit progredientem, metastasierten RET positivem MTC (ohne Vorbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitor) | Systemische Therapie mit Selpercatinib | Vandetanib oder Cabocantinib | Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben   | Ergebnisse bei medianen Follow-up von 12 Monaten:<br>Medianes progressionsfreies Überleben Verum: nicht erreicht; Kontrollgruppe 16,8 Monate<br>PFS: HR 0,28 (95% CI, 0,16; 0,48)<br>Gesamtüberleben: HR 0,37 (95% CI 0,15-0,95)<br>Gesamtansprechen:<br>Verum: 69,4% (95%CI: 62,4% – 75,8%)<br>Kontrolle: 38,8% (95%CI: 29,1%-49,2%) | Oxford (2009) 1b<br>Phase III Studie<br>Risk of Bias: gering |
| Wirth<br>[1022]<br>Studie<br>LIBRETTO-001  | Patienten (n=143) mit metastasiertem RET positivem MTC   | Systemische Therapie mit Selpercatinib | Best supportive care         | Primärer Endpunkt: Ansprechen<br>Sekundärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben<br>Gesamtüberleben | Bei Vorbehandlung mit Vandetanib oder Cabocantinib (n=55)<br>Responserate 69% (95%CI: 55%-81%),<br>Einjahres-PFS 82% (95%CI: 69%-90%<br>ohne TKI Vorbehandlung (n=88: 73% (95%CI: 62-82%)<br>1--Jahres prgressionsfreies Überleben: 92% (95%CI: 82-97%)   | Oxford (2009) 4<br>Phase I/II Studie                         |

| Referenz/<br>Studientyp              | Untersuchte Population   | Intervention                               | Kontrolle                  | untersuchte<br>Endpunkte | Hauptergebnisse   | methodische<br>Bemerkungen/<br>Evidenzklasse |
|--------------------------------------|--|--|----------------------------|--------------------------|---|--|
| Subbiah<br>[1148]<br>Studie<br>ARROW | Patienten (n=122) mit<br>fortgeschrittenem MTC,<br>RET-Mutation positiv oder<br>RET-Fusion positiv | Systemische<br>Therapie mit<br>Pralsetinib | Best<br>supportive<br>care | Ansprechen               | Ansprechen:<br>bei Patienten ohne Vorbehandlung: 71%<br>(95% CI: 48-89)<br>bei Patienten mit RET Mutation ohne<br>Vorbehandlung mit TKI<br>60% (95%CI: 46%-73%)<br>Bei Patienten mit Vorbehandlung mit<br>Vandetanib oder Cabocantinib<br>Ansprechen 89% (95% CI: 52%-100%) | Oxford (2009) 4<br>Phase I/II Studie         |

## 17. Anlage 7: Detaillierte Evidenztabelle

### 17.1. Zu Empfehlung 7.11

#### 17.1.1. DECISION – Brose 2014 [1007]

A Double-Blind Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer ([NCT00984282](#))

| Short Name                            | Design  | Population  | Intervention   | Comparator                      | Outcomes  |
|---------------------------------------|---|---|--|---------------------------------|---|
| DECISION<br>14295, 2009-<br>012007-25 | Randomized, Parallel Assignment,<br>Phase 3 quadruple-blind study | Patients with Stage 3-4 and ECOG<br>0-2 Thyroid Neoplasms | Sorafenib (Nexavar, BAY43-<br>9006) (N=207) <sup>1</sup> | Placebo<br>(N=210) <sup>2</sup> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primary: Progression-free Survival</li> <li>2. Secondary: Overall Survival</li> <li>3. Secondary: Time to Progression</li> <li>4. Secondary: Disease Control Rate</li> <li>5. Secondary: Response Rate</li> <li>6. Secondary: Duration of Response</li> </ol> |

#### Levels of Evidence


|              |                  |   |
|--------------|------------------|---|
| <b>GRADE</b> | ⊕⊕⊕ <sup>a</sup> | We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. |
|--------------|------------------|---|

a: keine hinreichende Ähnlichkeit der Populationen (<80% europäische Patienten)

| Outcome   | Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) N=207 |               | Placebo N=210 |              | Effect Estimate                |  | GRADE             |
|---|---------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------------------------|--|-------------------|
| Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial.: <a href="#">Brose, MS 2014</a> . <a href="#">Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial.. ; 384 (9940); 319-28</a> |                                       |               |               |              |                                |  |                   |
| <b>Dichotomous Outcomes</b>   |                                       |               |               |              |                                |  |                   |
| OS - Time To Event  | N=207                                 |               | N=210         |              | HR 0.8 [0.54; 1.19]; p=0.14    |  | ⊕⊕⊕⊖              |
| PFS - Time To Event   | N=207                                 | 10.8          | N=210         | 5.8          | HR 0.59 [0.45; 0.76]; p<0.0001 |  | ⊕⊕⊕⊖ <sup>a</sup> |
| <b>BRAF status</b>  |                                       |               |               |              |                                |  |                   |
| mutation  | N=34                                  | 20.5 [NR; NR] | N=43          | 9.4 [NR; NR] | HR 0.46 [0.24; 0.9]; p=0.02    |  |                   |
| wild-type   | N=92                                  | 8.9 [NR; NR]  | N=87          | 3.8 [NR; NR] | HR 0.55 [0.38; 0.79]; p<0.001  |  |                   |
| <b>RAS status</b>   |                                       |               |               |              |                                |  |                   |
| mutation  | N=24                                  | 5.5 [NR; NR]  | N=26          | 3.4 [NR; NR] | HR 0.49 [0.24; 1]; p=0.045     |  |                   |

|                            |       |                  |       |                |                                     |  |                     |
|----------------------------|-------|------------------|-------|----------------|-------------------------------------|--|---------------------|
| wild-type                  | N=102 | 10.8 [NR; NR]    | N=104 | 5.7 [NR; NR]   | HR 0.6 [0.42; 0.85]; p=0.004        |  |                     |
| <b>Thyroglobulin</b>       |       |                  |       |                |                                     |  |                     |
| high baseline              | N=106 | 7.3 [NR; NR]     | N=96  | 3.7 [NR; NR]   | HR 0.59 [0.42; 0.83]; p=0.002       |  |                     |
| low baseline               | N=98  | 18.3 [NR; NR]    | N=103 | 8.8 [NR; NR]   | HR 0.55 [0.37; 0.82]; p=0.003       |  |                     |
| <b>DCR - Time To Event</b> | N=196 | 106 (54.08%)     | N=201 | 68 (33.83%)    | OR 2.3 [1.536; 3.455]; p=0.0001     |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>   |
| <b>DOR - Time To Event</b> | N=196 | 10.2 [7.4; 16.6] | N=201 |                |                                     |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c,b</sup> |
| <b>ORR - TuDD</b>          | N=196 | 24 (12.24%)      | N=201 | 1 (0.5%)       | RR 24.61 [3.362; 180.181]; p=0.0016 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup>   |
| <b>TTP - TTE</b>           | N=207 | 11.1 [9.3; 14.8] | N=210 | 5.7 [5.3; 7.8] | HR 0.56 [0.43; 0.72]; p<0.0001      |  | ⊕⊕⊕⊕                |
| <b>AE (Any)</b>            | N=207 | 204 (98.55%)     | N=209 | 183 (87.56%)   | RR 1.13 [1.067; ]                   |  | ⊕⊕⊕⊕                |

|                              |       |                 |       |                |  |  |                   |
|------------------------------|-------|-----------------|-------|----------------|--|--|-------------------|
|                              |       |                 |       |                | 1.188];<br>p=0.0000                        |  |                   |
| <b>AE (Any)<sup>1</sup></b>  | N=207 | 158<br>(76.33%) | N=209 | 20<br>(9.57%)  | RR 7.98<br>[5.222;<br>12.184];<br>p=0.0000 |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>AE (Any)<sup>2</sup></b>  | N=207 | 142<br>(68.6%)  | N=209 | 32<br>(15.31%) | RR 4.48<br>[3.215;<br>6.244];<br>p=0.0000  |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>AE (Any)<sup>3</sup></b>  | N=207 | 139<br>(67.15%) | N=209 | 16<br>(7.66%)  | RR 8.77<br>[5.425;<br>14.181];<br>p=0.0000 |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>AE-Disc (Any)</b>         | N=207 | 39<br>(18.84%)  | N=209 | 8<br>(3.83%)   | RR 4.92<br>[2.358;<br>10.276];<br>p=0.0000 |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>SAE (Any)</b>             | N=207 | 77<br>(37.2%)   | N=209 | 55<br>(26.32%) | RR 1.41<br>[1.06;<br>1.885];<br>p=0.0184   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>SAE (Any)<sup>4</sup></b> | N=207 | 9<br>(4.35%)    | N=209 | 4<br>(1.91%)   | RR 2.27<br>[0.711;<br>7.261];<br>p=0.1664  |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>d</sup> |
| <b>SAE (Any)<sup>5</sup></b> | N=207 | 7<br>(3.38%)    | N=209 | 6<br>(2.87%)   | RR 1.18<br>[0.403;<br>3.446];<br>p=0.7649  |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>d</sup> |

|  |       |          |       |           |   |  |                   |
|--|-------|----------|-------|-----------|---|--|-------------------|
| SAE (Any) <sup>6</sup>   | N=207 | 6 (2.9%) | N=209 | 4 (1.91%) | RR 1.51<br>[0.434;<br>5.289];<br>p=0.5153 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>d</sup> |
| *Database cutoff: not reported   |       |          |       |           |   |  |                   |
| 1: Hand-foot skin reaction; 2: Diarrhoea; 3: Alopecia; 4: Secondary malignancy; 5: Dyspnoea; 6: Pleural effusion   |       |          |       |           |   |  |                   |
| a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); b: Potenzieller Reporting Bias - ohne Angabe von Gründen nur Subset der Gesamtpopulation analysiert (196/201 von 207/210); c: Keine Effektschätzer berichtet; d: zu geringe Anzahl von Ergebnisereignissen  |       |          |       |           |   |  |                   |
| AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; DCR: Disease Control Rate; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event ; TTP: Time to Progression; TuDD: Time to Definitive Deterioration |       |          |       |           |   |  |                   |

### 17.1.2. SELECT – Schlumberger 2015 [1008]

| A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer ( <a href="#">NCT01321554</a> ) |   |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|
| Short Name  | Design  | Population   | Intervention   | Comparator   | Outcomes   |
| SELECT E7080-G000-303, 2010-023783-41   | Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 triple-blind study | Patients with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Thyroid Cancer  | 1. Lenvatinib (Randomization Phase) (N=261) <sup>1</sup><br>2. Lenvatinib 24 mg (OOL Lenvatinib Treatment Period) (N=0) <sup>2</sup><br>3. Lenvatinib 20 mg (OOL Lenvatinib Treatment Period) (N=0) <sup>3</sup> | Placebo (Randomization Phase) (N=131) <sup>4</sup> | 1. Primary: Progression Free Survival<br>2. Secondary: Overall Response Rate<br>3. Secondary: Overall Survival |
| <b>Levels of Evidence</b>   |   |  |  |  |  |
| GRADE   | ⊕⊕⊕⊕  | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. |  |  |  |



1: Participants randomly assigned in a 2:1 ratio to receive blinded study drug (lenvatinib or matching placebo) until documentation of disease progression (confirmed by IIR), development of unacceptable toxicity, or withdrawal of consent.; 2: Participants will receive lenvatinib 24 mg, orally once daily until documentation of disease progression (confirmed by investigator's assessment), development of unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. Placebo treated participants in the Randomization Phase who have progressive disease confirmed by IIR could request to receive lenvatinib treatment in the OOL Treatment Period.; 3: Participants will receive lenvatinib 20 mg, orally once daily until documentation of disease progression (confirmed by investigator's assessment), development of unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. Placebo treated participants in the Randomization Phase who have progressive disease confirmed by IIR could request to receive lenvatinib treatment in the OOL Treatment Period.

| Outcome   | Lenvatinib<br>(Randomization<br>Phase) N=261 | Placebo<br>(Randomization<br>Phase) N=131 | Effect<br>Estimate                  |  | GRADE             |
|---|--|---|-------------------------------------|--|-------------------|
| Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.: <a href="#">Schlumberger, M 2015. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.: 372 (7); 621-30</a> |  |   |                                     |  |                   |
| <b>Dichotomous Outcomes</b>   |  |   |                                     |  |                   |
| <b>OS - Time To Event</b>   | N=261 [22; ]                                 | N=131 [14.3; ]                            | HR 0.62<br>[0.4; 1];<br>p=0.0510    |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>PFS - Time To Event</b>  | N=261 18.3 [15.1; ]                          | N=131 3.6 [2.2; 3.7]                      | HR 0.21<br>[0.14; 0.31];<br>p<0.001 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| <b>Age</b>  |  |   |                                     |  |                   |
| >65 years   | N=106  | N=50                                      | HR 0.27<br>[0.17; 0.43]             |  |                   |
| ≤65 years   | N=155  | N=81 [; ]                                 | HR 0.19<br>[0.13; 0.27]             |  |                   |
| <b>Baseline TSH (mUI/L)</b>   |  |   |                                     |  |                   |
| >0.5-2.0  | N=25   | N=10                                      | HR 0.35<br>[0.09; 1.39]             |  |                   |
| >2.0-5.5  | N=10   | N=1                                       | NE [NE; NE]                         |  |                   |

|                        |       |  |       |  |                            |  |  |  |
|------------------------|-------|--|-------|--|----------------------------|--|--|--|
| ≤0.5                   | N=226 |  | N=120 |  | HR 0.2<br>[0.14;<br>0.27]  |  |  |  |
| <b>Bone Metastasis</b> |       |  |       |  |                            |  |  |  |
| No                     | N=157 |  | N=83  |  | HR 0.18<br>[0.12;<br>0.27] |  |  |  |
| Yes                    | N=104 |  | N=48  |  | HR 0.26<br>[0.16;<br>0.42] |  |  |  |
| <b>BRAF Status</b>     |       |  |       |  |                            |  |  |  |
| Mutant                 | N=26  |  | N=19  |  | HR 0.17<br>[0.07;<br>0.41] |  |  |  |
| Wild type              | N=97  |  | N=40  |  | HR 0.15<br>[0.09;<br>0.24] |  |  |  |
| <b>Histology</b>       |       |  |       |  |                            |  |  |  |
| Follicular             | N=53  |  | N=22  |  | HR 0.07<br>[0.03;<br>0.21] |  |  |  |
| Hürthle cell           | N=48  |  | N=22  |  | HR 0.22<br>[0.1;<br>0.51]  |  |  |  |
| Papillary              | N=132 |  | N=68  |  | HR 0.3<br>[0.2;<br>0.44]   |  |  |  |

|                       |       |                       |       |                   |   |  |  |
|-----------------------|-------|-----------------------|-------|-------------------|---|--|--|
| Poorly differentiated | N=28  |                       | N=19  |                   | HR 0.21<br>[0.08;<br>0.56]              |  |  |
| Lung Metastasis       |       |                       |       |                   |   |  |  |
| No                    | N=35  |                       | N=7   |                   | HR 0.24<br>[0.08;<br>0.77]              |  |  |
| Yes                   | N=226 |                       | N=124 |                   | HR 0.21<br>[0.15;<br>0.29]              |  |  |
| Prior TKI             |       |                       |       |                   |   |  |  |
| 1 treatment regimen   | N=66  | 15.1<br>[8.8; NE]     | N=27  | 3.6 [1.9;<br>3.7] | HR 0.22<br>[0.12;<br>0.41];<br>p<0.0001 |  |  |
| Naive                 | N=195 | 18.7<br>[16.4;<br>NE] | N=104 | 3.6 [2.1;<br>5.3] | HR 0.2<br>[0.14;<br>0.27];<br>p<0.0001  |  |  |
| Race                  |       |                       |       |                   |   |  |  |
| Asian                 | N=46  |                       | N=24  |                   | HR 0.29<br>[0.14;<br>0.61]              |  |  |
| Other                 | N=7   |                       | N=4   |                   | NE [NE;<br>NE]                          |  |  |
| White                 | N=208 |                       | N=103 |                   | HR 0.21<br>[0.15;<br>0.29]              |  |  |

| RAS Status                         |       |  |      |  |                            |  |
|------------------------------------|-------|--|------|--|----------------------------|--|
| Mutant                             | N=34  |  | N=7  |  | HR 0.12<br>[0.04;<br>0.36] |  |
| Wild type                          | N=88  |  | N=53 |  | HR 0.2<br>[0.13;<br>0.32]  |  |
| Sex                                |       |  |      |  |                            |  |
| Female                             | N=136 |  | N=56 |  | HR 0.26<br>[0.16;<br>0.41] |  |
| Male                               | N=125 |  | N=75 |  | HR 0.21<br>[0.14;<br>0.32] |  |
| Stratification Region              |       |  |      |  |                            |  |
| Europe                             | N=131 |  | N=64 |  | HR 0.24<br>[0.16;<br>0.35] |  |
| North America                      | N=77  |  | N=39 |  | HR 0.15<br>[0.08;<br>0.26] |  |
| Other                              | N=53  |  | N=28 |  | HR 0.25<br>[0.13;<br>0.48] |  |
| Target tumor size at Baseline (mm) |       |  |      |  |                            |  |
| >92                                | N=61  |  | N=37 |  | HR 0.21<br>[0.11;<br>0.42] |  |

|   |       |                   |       |                   |   |  |                   |
|---|-------|-------------------|-------|-------------------|---|--|-------------------|
| ≤35   | N=65  |                   | N=28  |                   | HR 0.14<br>[0.06;<br>0.33]                    |  |                   |
| 36-60   | N=72  |                   | N=32  |                   | HR 0.19<br>[0.1;<br>0.36]                     |  |                   |
| 61-92   | N=63  |                   | N=34  |                   | HR 0.24<br>[0.13;<br>0.43]                    |  |                   |
| <b>Time from disease progression to randomization</b> |       |                   |       |                   |   |  |                   |
| <3 months   | N=215 |                   | N=100 |                   | HR 0.19<br>[0.14;<br>0.27]                    |  |                   |
| ≥3 months   | N=46  |                   | N=31  |                   | HR 0.35<br>[0.17;<br>0.74]                    |  |                   |
| <b>DCR - Time To Event</b>                            | N=261 | 229<br>(87.74%)   | N=131 | 73<br>(55.73%)    | OR 5.69<br>[3.429;<br>9.427];<br>p=0.0000     |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>ORR - TuDD</b>                                     | N=261 | 169<br>(64.75%)   | N=131 | 2<br>(1.53%)      | RR 42.41<br>[10.689;<br>168.283];<br>p=0.0000 |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TTR - TTE</b>                                      | N=261 | 2.0 [1.9;<br>3.5] | N=131 | 5.6 [1.8;<br>9.4] |   |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup> |
| <b>AE-D (Any)</b>                                     | N=261 | 20<br>(7.66%)     | N=131 | 6<br>(4.58%)      | RR 1.67<br>[0.689;<br>4.065];<br>p=0.2559     |  | ⊕⊕⊕⊕              |

|                              |       |                 |       |                |   |  |                   |
|------------------------------|-------|-----------------|-------|----------------|---|--|-------------------|
| <b>SAE (Any)</b>             | N=261 | 130<br>(49.81%) | N=131 | 30<br>(22.9%)  | RR 2.17<br>[1.553;<br>3.047];<br>p=0.0000   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TAE (Any)</b>             | N=261 | 254<br>(97.32%) | N=131 | 78<br>(59.54%) | RR 1.63<br>[1.417;<br>1.885];<br>p=0.0000   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TAE (CTCAE ≥3)</b>        | N=261 | 198<br>(75.86%) | N=131 | 13<br>(9.92%)  | RR 7.64<br>[4.543;<br>12.864];<br>p=0.0000  |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TAE (Any)<sup>1</sup></b> | N=261 | 177<br>(67.82%) | N=131 | 12<br>(9.16%)  | RR 7.4<br>[4.29;<br>12.777];<br>p=0.0000    |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TAE (Any)<sup>2</sup></b> | N=261 | 155<br>(59.39%) | N=131 | 11<br>(8.4%)   | RR 7.07<br>[3.982;<br>12.562];<br>p=0.0000  |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TAE (Any)<sup>3</sup></b> | N=261 | 154<br>(59%)    | N=131 | 36<br>(27.48%) | RR 2.15<br>[1.597;<br>2.887];<br>p=0.0000   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TAE-D (Any)</b>           | N=261 | 6 (2.3%)        | N=131 | 0 (0%)         | RR 6.55<br>[0.372;<br>115.386];<br>p=0.1991 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>TSAE (Any)</b>            | N=261 | 79<br>(30.27%)  | N=131 | 8<br>(6.11%)   | RR 4.96<br>[2.47;<br>9.944];<br>p=0.0000    |  | ⊕⊕⊕⊕              |

\*Database cutoff: 14.11.2013

1: Hypertension; 2: Diarrhea; 3: Fatigue or asthenia

a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); b: Keine Effektschätzer berichtet; c: zu geringe Anzahl von Ergebnisereignissen

AE-D: Adverse Events Leading to Death; Any: Any Grade; CTCAE  $\geq 3$ : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade  $\geq 3$ ; DCR: Disease Control Rate; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-D: Treatment-related Adverse Events Leading to Death; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TTE: Time To Event ; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration



### 17.1.3. COSMIC-311 – Brose 2022 [1009]

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 Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy ([NCT03690388](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03690388))

| Short Name | Design  | Population                      | Intervention  | Comparator | Outcomes   |
|------------|---|---------------------------------|---|------------|--|
| COSMIC-311 | Randomized, Parallel Assignment, triple-blind study | Patients Stage 2-4 and ECOG 0-1 | 1. ITT-Population Cabozantinib (N=125) <sup>1</sup><br>2. ORR-ITT-Population Cabozantinib (N=67) <sup>2</sup><br>3. Cabozantinib (N=170) <sup>3</sup> |            | 1. Primary: Progression Free Survival<br>2. Primary: Objective Response Rate |

#### Levels of Evidence

|              |      |  |
|--------------|------|--|
| <b>GRADE</b> | ⊕⊕⊕⊕ | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. |
|--------------|------|--|

1: Patients self-administered 60 mg of cabozantinib tablets orally once per day. They also received best supportive care (analgesia, antibiotics for infections, transfusions for anaemia, nutritional support, and psychological support with medication or counseling as appropriate).; 2: First 100 Patients randomly assigned, self-administered 60 mg of cabozantinib tablets orally once per day. They also received best supportive care (analgesia, antibiotics for infections, transfusions for anaemia, nutritional support, and psychological support with medication or counseling as appropriate).; 3: Patients self-administered 60 mg of cabozantinib tablets orally once per day. They also received best supportive care best supportive care, and adverse events (AEs) were managed with dose modification (dose reductions or interruptions) and supportive care.

| Outcome  | ORR-ITT-<br>Population<br>Cabozantinib<br>N=67 | ORR-ITT-<br>Population<br>Placebo<br>N=33 | Effect<br>Estimate |   | GRADE             |
|--|--|---|--------------------|---|-------------------|
| <p>Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. ORR-ITT-Population : <a href="#">Brose, MS 2021. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.. ; 22 (8); 1126-1138</a></p> |  |   |                    |   |                   |
| Dichotomous Outcomes   |  |   |                    |   |                   |
| DOR -<br>Time To<br>Event  | N=67   | [4.1; ]                                   | N=33               |   | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| ORR -<br>TuDD  | N=67   | 10<br>(14.93%)                            | N=33               | RR 10.5<br>[0.634;<br>173.892];<br>p=0.1006 | ⊕⊕⊕⊕              |
| TTR - TTE  | N=67   | 2.5 [1.8;<br>3.6]                         | N=33               |   | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| Outcome  | ITT-Population<br>Cabozantinib<br>N=125        | ITT-Population<br>Placebo N=62            | Effect<br>Estimate |   | GRADE             |
| <p>Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. ITT-Population : <a href="#">Brose, MS 2021. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.. ; 22 (8); 1126-1138</a></p>     |  |   |                    |   |                   |
| Dichotomous Outcomes   |  |   |                    |   |                   |
| OS -<br>Time To<br>Event   | N=125  |   | N=62               | HR 0.54<br>[0.27;<br>1.11]                  | ⊕⊕⊕⊕              |

|                             |       |             |      |                |                                |  |                   |
|-----------------------------|-------|-------------|------|----------------|--------------------------------|--|-------------------|
| <b>PFS - Time To Event</b>  | N=125 | [5.7; ]     | N=62 | 1.9 [1.8; 3.6] | HR 0.22 [0.13; 0.36]; p<0.0001 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup> |
| <b>Age</b>                  |       |             |      |                |                                |  |                   |
| <65                         | N=62  | [5.5; ]     | N=32 | 3.5 [1.8; 7.2] | HR 0.31 [0.16; 0.6]            |  |                   |
| ≤65                         | N=63  | [5.6; ]     | N=30 | 1.9 [1.6; 3.2] | HR 0.16 [0.08; 0.33]           |  |                   |
| <b>Bone metastasis</b>      |       |             |      |                |                                |  |                   |
| No                          | N=63  | [5.8; ]     | N=38 | 1.9 [1.8; 3.7] | HR 0.16 [0.08; 0.32]           |  |                   |
| Yes                         | N=62  | 5.8 [4.4; ] | N=24 | 1.8 [1.4; 5.6] | HR 0.32 [0.16; 0.64]           |  |                   |
| <b>ECOG status</b>          |       |             |      |                |                                |  |                   |
| 0                           | N=59  | [7.4; ]     | N=30 | 2.0 [1.8; 5.5] | HR 0.21 [0.1; 0.43]            |  |                   |
| 1                           | N=66  | 5.8 [4.4; ] | N=32 | 1.8 [1.6; 3.6] | HR 0.23 [0.12; 0.43]           |  |                   |
| <b>Follicular histology</b> |       |             |      |                |                                |  |                   |

|                       |      |             |      |                |                      |  |  |
|-----------------------|------|-------------|------|----------------|----------------------|--|--|
| No                    | N=63 | [4.4; ]     | N=34 | 1.8 [1.7; 1.9] | HR 0.24 [0.12; 0.45] |  |  |
| Yes                   | N=62 | [5.8; ]     | N=28 | 3.6 [1.8; 5.5] | HR 0.22 [0.11; 0.44] |  |  |
| Liver metastasis      |      |             |      |                |                      |  |  |
| No                    | N=98 | [5.8; ]     | N=56 | 1.9 [1.8; 3.6] | HR 0.24 [0.14; 0.4]  |  |  |
| Yes                   | N=27 | [3.8; ]     | N=6  | 1.9 [1.3; 5.6] | HR 0.24 [0.14; 0.42] |  |  |
| Liver/lung metastasis |      |             |      |                |                      |  |  |
| No                    | N=29 | [5.5; ]     | N=10 | 1.8 [0.7; 7.5] | HR 0.15 [0.05; 0.45] |  |  |
| Yes                   | N=96 | [5.6; ]     | N=52 | 1.9 [1.8; 3.6] | HR 0.32 [0.16; 0.64] |  |  |
| Lung metastasis       |      |             |      |                |                      |  |  |
| No                    | N=37 | 5.8 [5.4; ] | N=13 | 1.8 [0.7; 5.6] | HR 0.19 [0.07; 0.47] |  |  |
| Yes                   | N=88 | [5.6; ]     | N=49 | 1.9 [1.8; 3.7] | HR 0.24 [0.14; 0.42] |  |  |
| Papillary histology   |      |             |      |                |                      |  |  |

|                                |      |                      |      |                   |                            |  |  |
|--------------------------------|------|----------------------|------|-------------------|----------------------------|--|--|
| No                             | N=58 | [5.8; ]              | N=27 | 3.5 [1.8;<br>5.4] | HR 0.22<br>[0.11;<br>0.45] |  |  |
| Yes                            | N=67 | [5.4; ]              | N=35 | 1.8 [1.7;<br>2]   | HR 0.23<br>[0.12;<br>0.44] |  |  |
| Prior lenvatinib               |      |                      |      |                   |                            |  |  |
| No                             | N=46 |                      | N=23 | 2.5 [1.8;<br>7.5] | HR 0.11<br>[0.04;<br>0.35] |  |  |
| Yes                            | N=79 | 5.8<br>[5.4; ]       | N=39 | 1.9 [1.7;<br>3.6] | HR 0.26<br>[0.15;<br>0.44] |  |  |
| Prior sorafenib                |      |                      |      |                   |                            |  |  |
| No                             | N=48 | 5.5<br>[4.4;<br>7.4] | N=26 | 1.9 [1.6;<br>3.5] | HR 0.28<br>[0.15;<br>0.53] |  |  |
| Yes                            | N=77 |                      | N=36 | 1.9 [1.8;<br>5.5] | HR 0.18<br>[0.09;<br>0.37] |  |  |
| Prior sorafenib and lenvatinib |      |                      |      |                   |                            |  |  |
| No                             | N=94 | [5.6; ]              | N=49 | 1.9 [1.8;<br>3.6] | HR 0.22<br>[0.13;<br>0.38] |  |  |
| Yes                            | N=31 | [3.6; ]              | N=13 | 1.9 [1;<br>5.6]   | HR 0.25<br>[0.09;<br>0.65] |  |  |
| Prior VEGFR-TKI                |      |                      |      |                   |                            |  |  |

|                |      |             |      |                |                      |  |  |
|----------------|------|-------------|------|----------------|----------------------|--|--|
| 1              | N=91 | [5.6; ]     | N=48 | 1.9 [1.8; 3.6] | HR 0.23 [0.13; 0.39] |  |  |
| 2              | N=34 | [3.8; ]     | N=14 | 1.9 [1; 3.8]   | HR 0.24 [0.09; 0.59] |  |  |
| <b>Race</b>    |      |             |      |                |                      |  |  |
| Asian          | N=20 | [3.6; ]     | N=14 | 5.5 [1.8; ]    | HR 0.5 [0.16; 1.58]  |  |  |
| Black          | N=1  |             | N=2  | 1.6 [1.4; 1.8] |                      |  |  |
| Other          | N=14 | [1.8; ]     | N=5  | 1.9 [0.9; 3.5] | HR 0.06 [0.01; 0.53] |  |  |
| White          | N=90 | [5.8; ]     | N=41 | 1.9 [1.7; 3.6] | HR 0.2 [0.11; 0.35]  |  |  |
| <b>Regions</b> |      |             |      |                |                      |  |  |
| Asia           | N=16 | [3.6; ]     | N=13 | 5.5 [1.6; ]    | HR 0.29 [0.06; 1.43] |  |  |
| Europe         | N=65 | [5.5; ]     | N=32 | 1.9 [1.5; 3.5] | HR 0.2 [0.1; 0.39]   |  |  |
| North America  | N=13 | 5.8 [3.6; ] | N=9  | 1.7 [1; 1.9]   | HR 0.05 [0.01; 0.38] |  |  |

|                            |       |                |      |                |                                    |  |                   |
|----------------------------|-------|----------------|------|----------------|------------------------------------|--|-------------------|
| Rest of the world          | N=31  | [3.9; ]        | N=8  | 2.9 [1.8; 5.6] | HR 0.21 [0.07; 0.62]               |  |                   |
| Sex                        |       |                |      |                |                                    |  |                   |
| Female                     | N=68  | [5.5; ]        | N=34 | 3.6 [1.8; 5.4] | HR 0.26 [0.14; 0.51]               |  |                   |
| Male                       | N=57  | [5.5; ]        | N=28 | 1.8 [1.3; 1.9] | HR 0.15 [0.07; 0.32]               |  |                   |
| <b>DOR - Time To Event</b> | N=125 | [4.1; ]        | N=62 |                |                                    |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| <b>ORR - TuDD</b>          | N=125 | 11 (8.8%)      | N=62 | 0 (0%)         | RR 11.5 [0.689; 192.025]; p=0.0891 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>TTR - TTE</b>           | N=125 | 1.9 [1.8; 3.6] | N=62 |                |                                    |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| <b>AE (Any)</b>            | N=125 | 117 (93.6%)    | N=62 | 58 (93.55%)    | RR 1 [0.924; 1.084]; p=0.9892      |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>AE (CTCAE ≥3)</b>       | N=125 | 80 (64%)       | N=62 | 23 (37.1%)     | RR 1.73 [1.216; 2.448]; p=0.0022   |  | ⊕⊕⊕⊕              |

|                                   |                           |            |                     |           |  |  |                   |
|-----------------------------------|---------------------------|------------|---------------------|-----------|--|--|-------------------|
| AE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>1</sup> | N=125                     | 13 (10.4%) | N=62                | 0 (0%)    | RR 13.5<br>[0.816; 223.445];<br>p=0.0691 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| AE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>2</sup> | N=125                     | 10 (8%)    | N=62                | 2 (3.23%) | RR 2.48<br>[0.56; 10.975];<br>p=0.2314   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| AE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>3</sup> | N=125                     | 10 (8%)    | N=62                | 0 (0%)    | RR 10.5<br>[0.625; 176.319];<br>p=0.1023 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| AE-D (Any)                        | N=125                     | 4 (3.2%)   | N=62                | 3 (4.84%) | RR 0.66<br>[0.153; 2.864];<br>p=0.5803   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| AE-Disc (Any)                     | N=125                     | 6 (4.8%)   | N=62                | 0 (0%)    | RR 6.5<br>[0.372; 113.562];<br>p=0.1997  |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| TAE (CTCAE $\geq 3$ )             | N=125                     | 20 (16%)   | N=62                | 1 (1.61%) | RR 9.92<br>[1.363; 72.222];<br>p=0.0235  |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| TAE-Disc (Any)                    | N=125                     | 5 (4%)     | N=62                | 0 (0%)    | RR 5.5<br>[0.309; 97.907];<br>p=0.2459   |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>Outcome</b>                    | <b>Cabozantinib N=170</b> |            | <b>Placebo N=88</b> |           | <b>Effect Estimate</b>                   |  | <b>GRADE</b>      |



**Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial.:** [Brose, MS 2022. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial.. ; 128 \(24\); 4203-4212](#)\*\*\*

**Dichotomous Outcomes**

|                            |       |                         |      |                   |   |  |                   |
|----------------------------|-------|-------------------------|------|-------------------|---|--|-------------------|
| <b>OS - Time To Event</b>  | N=170 | 19.4<br>[15.9;<br>19.4] | N=88 |                   | HR 0.76<br>[0.45;<br>1.31]              |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>PFS - Time To Event</b> | N=170 | 11.0<br>[7.4;<br>13.8]  | N=88 | 1.9 [1.9;<br>3.7] | HR 0.22<br>[0.15;<br>0.32];<br>p<0.0001 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup> |

**Age**

|           |      |                        |      |                   |                            |  |  |
|-----------|------|------------------------|------|-------------------|----------------------------|--|--|
| >65 years | N=84 | 11.1<br>[5.9;<br>13.8] | N=44 | 3.6 [1.9;<br>5.4] | HR 0.27<br>[0.16;<br>0.45] |  |  |
| ≤65 years | N=86 | 11.0<br>[7.2;<br>16.6] | N=44 | 1.9 [1.8;<br>3.6] | HR 0.19<br>[0.12;<br>0.32] |  |  |

**Bone Metastasis**

|    |      |                        |      |                   |                            |  |  |
|----|------|------------------------|------|-------------------|----------------------------|--|--|
| No | N=85 | 11.0<br>[7.3;<br>16.6] | N=58 | 1.9 [1.9;<br>3.7] | HR 0.22<br>[0.13;<br>0.35] |  |  |
|----|------|------------------------|------|-------------------|----------------------------|--|--|

|                               |       |                  |      |                |                      |  |  |
|-------------------------------|-------|------------------|------|----------------|----------------------|--|--|
| Yes                           | N=85  | 9.3 [5.8; NE]    | N=30 | 1.9 [1.8; 4.3] | HR 0.24 [0.14; 0.41] |  |  |
| ECOG status                   |       |                  |      |                |                      |  |  |
| 0                             | N=74  | 11.2 [7.4; NE]   | N=43 | 3.6 [1.9; 5.1] | HR 0.24 [0.14; 0.41] |  |  |
| 1                             | N=95  | 11.0 [5.8; 13.8] | N=45 | 1.9 [1.8; 3.6] | HR 0.2 [0.12; 0.33]  |  |  |
| Follicular histology          |       |                  |      |                |                      |  |  |
| No                            | N=92  | 9.2 [5.4; 13.8]  | N=53 | 1.9 [1.8; 3.7] | HR 0.28 [0.17; 0.45] |  |  |
| Yes                           | N=78  | 11.2 [7.5; 16.6] | N=35 | 2.6 [1.8; 4.6] | HR 0.18 [0.1; 0.31]  |  |  |
| Important visceral metastasis |       |                  |      |                |                      |  |  |
| No                            | N=35  | 13.8 [5.5; NE]   | N=15 | 2.8 [1.1; 7.5] | HR 0.18 [0.07; 0.44] |  |  |
| Yes                           | N=135 | 9.3 [7.4; 13.8]  | N=73 | 1.9 [1.9; 3.7] | HR 0.24 [0.16; 0.36] |  |  |

| Liver metastasis   |       |                        |      |                   |                            |  |
|--------------------|-------|------------------------|------|-------------------|----------------------------|--|
| No                 | N=135 | 11.2<br>[7.3;<br>16.6] | N=77 | 1.9 [1.9;<br>3.7] | HR 0.23<br>[0.16;<br>0.34] |  |
| Yes                | N=35  | 7.6 [5.6;<br>13.8]     | N=11 | 1.9 [1.3;<br>3.7] | HR 0.14<br>[0.05;<br>0.35] |  |
| Lung metastasis    |       |                        |      |                   |                            |  |
| No                 | N=45  | 7.5 [5.5;<br>NE]       | N=21 | 1.9 [1.6;<br>4.6] | HR 0.17<br>[0.08;<br>0.37] |  |
| Yes                | N=125 | 11.0<br>[7.4;<br>16.6] | N=67 | 1.9 [1.9;<br>3.7] | HR 0.24<br>[0.16;<br>0.36] |  |
| Papillary hisology |       |                        |      |                   |                            |  |
| No                 | N=74  | 9.2 [5.4;<br>13.8]     | N=53 | 1.9 [1.8;<br>3.7] | HR 0.28<br>[0.17;<br>0.45] |  |
| Yes                | N=96  | 9.2 [5.6;<br>13.8]     | N=54 | 1.9 [1.8;<br>3.7] | HR 0.27<br>[0.17;<br>0.43] |  |
| Prior lenvatinib   |       |                        |      |                   |                            |  |

|                                |       |                 |      |                |                      |  |  |
|--------------------------------|-------|-----------------|------|----------------|----------------------|--|--|
| No                             | N=62  | 16.6 [11; NE]   | N=33 | 3.2 [1.9; 5.5] | HR 0.12 [0.05; 0.25] |  |  |
| Yes                            | N=108 | 5.8 [5.4; 9.3]  | N=55 | 1.9 [1.8; 3.7] | HR 0.27 [0.18; 0.42] |  |  |
| Prior sorafenib                |       |                 |      |                |                      |  |  |
| No                             | N=69  | 5.8 [5.1; 9.3]  | N=34 | 1.9 [1.7; 3.7] | HR 0.28 [0.16; 0.48] |  |  |
| Yes                            | N=101 | 13.8 [7.6; NE]  | N=54 | 1.9 [1.9; 4.6] | HR 0.19 [0.12; 0.3]  |  |  |
| Prior sorafenib and lenvatinib |       |                 |      |                |                      |  |  |
| No                             | N=130 | 11.0 [7.4; NE]  | N=67 | 1.9 [1.9; 3.7] | HR 0.21 [0.14; 0.33] |  |  |
| Yes                            | N=40  | 7.6 [3.7; 13.8] | N=21 | 1.9 [1.8; 3.8] | HR 0.28 [0.14; 0.56] |  |  |
| Prior VEGFR-TKI                |       |                 |      |                |                      |  |  |
| 1                              | N=126 | 11.0 [7.4; NE]  | N=65 | 1.9 [1.9; 3.9] | HR 0.22 [0.14; 0.34] |  |  |

|               |       |                  |      |                |                          |  |  |
|---------------|-------|------------------|------|----------------|--------------------------|--|--|
| 2             | N=43  | 7.6 [3.8; 13.8]  | N=23 | 1.9 [1.8; 3.8] | HR 0.26<br>[0.13; 0.51]  |  |  |
| <b>Race</b>   |       |                  |      |                |                          |  |  |
| Asia          | N=29  | 13.8 [4.3; 13.8] | N=20 | 3.6 [1.8; 7.4] | HR 0.34<br>[0.16; 0.74]  |  |  |
| Black         | N=2   | 1.7 [NE; NE]     | N=2  | 1.6 [1.4; 1.8] | HR 1.41<br>[0.08; 23.57] |  |  |
| Other         | N=18  | 11.0 [5.5; NE]   | N=7  | 1.8 [0.9; 3.5] | HR 0.07<br>[0.01; 0.35]  |  |  |
| White         | N=121 | 9.3 [7.4; 16.6]  | N=59 | 3.2 [1.9; 3.8] | HR 0.21<br>[0.14; 0.33]  |  |  |
| <b>Region</b> |       |                  |      |                |                          |  |  |
| Asia          | N=24  | 13.8 [4.3; 13.8] | N=19 | 4.5 [1.8; 7.4] | HR 0.32<br>[0.13; 0.75]  |  |  |
| Europe        | N=82  | 9.2 [7.4; 16.6]  | N=39 | 1.9 [1.8; 3.6] | HR 0.21<br>[0.13; 0.35]  |  |  |

|                                  |       |                  |      |                |                                     |  |                   |
|----------------------------------|-------|------------------|------|----------------|-------------------------------------|--|-------------------|
| North America                    | N=15  | 5.4 [3.5; NE]    | N=12 | 1.8 [1.4; 9.4] | HR 0.31 [0.11; 0.84]                |  |                   |
| Rest of the world                | N=49  | NE [7.2; NE]     | N=18 | 3.7 [1.9; 5.1] | HR 0.12 [0.05; 0.32]                |  |                   |
| Sex                              |       |                  |      |                |                                     |  |                   |
| Female                           | N=87  | 13.8 [7.2; 16.6] | N=49 | 3.6 [1.8; 5.4] | HR 0.26 [0.16; 0.43]                |  |                   |
| Male                             | N=83  | 11.0 [5.9; 13.8] | N=39 | 1.9 [1.8; 3.2] | HR 0.18 [0.11; 0.31]                |  |                   |
| <b>DOR - Time To Event</b>       | N=170 | 10.2 [9.3; ]     | N=88 |                |                                     |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| <b>ORR - TuDD</b>                | N=170 | 11 (6.47%)       | N=88 | 0 (0%)         | RR 11.97 [0.714; 200.804]; p=0.0844 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>TTR - TTE</b>                 | N=170 | 3.6 [1.7; 7.5]   | N=88 |                |                                     |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| <b>AE (CTCAE ≥3)<sup>3</sup></b> | N=170 | 15 (8.82%)       | N=88 | 0 (0%)         | RR 16.13 [0.977; ]                  |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |

|                                   |       |              |      |             |  |  |                   |
|-----------------------------------|-------|--------------|------|-------------|--|--|-------------------|
|                                   |       |              |      |             | 266.532];<br>p=0.0520                        |  |                   |
| AE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>4</sup> | N=170 | 17 (10%)     | N=88 | 0 (0%)      | RR 18.22<br>[1.108;<br>299.406];<br>p=0.0422 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| AE (CTCAE $\geq 3$ ) <sup>2</sup> | N=170 | 20 (11.76%)  | N=88 | 2 (2.27%)   | RR 5.18<br>[1.238;<br>21.644];<br>p=0.0243   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| AE (CTCAE $\geq 3$ )              | N=170 | 105 (61.76%) | N=88 | 25 (28.41%) | RR 2.17<br>[1.529;<br>3.092];<br>p=0.0000    |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| AE (Any) <sup>2</sup>             | N=170 | 54 (31.76%)  | N=88 | 3 (3.41%)   | RR 9.32<br>[2.999;<br>28.953];<br>p=0.0001   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| AE (Any) <sup>4</sup>             | N=170 | 80 (47.06%)  | N=88 | 1 (1.14%)   | RR 41.41<br>[5.86;<br>292.63];<br>p=0.0002   |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| AE (Any) <sup>5</sup>             | N=170 | 105 (61.76%) | N=88 | 3 (3.41%)   | RR 18.12<br>[5.921;<br>55.44];<br>p=0.0000   |  | ⊕⊕⊕⊕              |

|                              |       |                 |      |                |  |  |                   |
|------------------------------|-------|-----------------|------|----------------|--|--|-------------------|
| <b>AE (Any)</b>              | N=170 | 166<br>(97.65%) | N=88 | 75<br>(85.23%) | RR 1.15<br>[1.047;<br>1.254];<br>p=0.0031    |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>AE-Disc (Any)</b>         | N=170 | 15<br>(8.82%)   | N=88 | 0 (0%)         | RR 16.13<br>[0.977;<br>266.532];<br>p=0.0520 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>SAE (Any)</b>             | N=170 | 66<br>(38.82%)  | N=88 | 24<br>(27.27%) | RR 1.42<br>[0.964;<br>2.102];<br>p=0.0759    |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>SAE (Any)<sup>5</sup></b> | N=170 | 5<br>(2.94%)    | N=88 | 0 (0%)         | RR 5.73<br>[0.32;<br>102.373];<br>p=0.2356   |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>SAE (Any)<sup>6</sup></b> | N=170 | 5<br>(2.94%)    | N=88 | 3<br>(3.41%)   | RR 0.86<br>[0.211;<br>3.527];<br>p=0.8372    |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>SAE (Any)<sup>7</sup></b> | N=170 | 3<br>(1.76%)    | N=88 | 1<br>(1.14%)   | RR 1.55<br>[0.164;<br>14.712];<br>p=0.7012   |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>SAE (Any)<sup>8</sup></b> | N=170 | 3<br>(1.76%)    | N=88 | 0 (0%)         | RR 3.64<br>[0.19;                            |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |



69.758];  
p=0.3907

\*Database cutoff: 18.08.2020

\*\*Database cutoff: 18.08.2020

\*\*\*Database cutoff: 07.02.2021

1: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome; 2: Hypertension; 3: Fatigue; 4: Palmar-Plantar erythrodysesthesia; 5: Diarrhea; 6: Pleural effusion; 7: Pneumonia; 8: Pulmonary embolism

a: Keine Effektschätzer berichtet; b: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); c: zu geringe Anzahl von Ergebnisereignissen

AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE  $\geq 3$ : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade  $\geq 3$ ; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TAE: Treatment-related Adverse Events; TAE-Disc: Treatment-related Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; TTE: Time To Event ; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration

## 17.2. Zu Empfehlung 7.14

### 17.2.1. Waguespack 2022 [1025]

A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Subjects With NTRK Fusion-positive Tumors ([NCT02576431](#))

| Short Name  | Design   | Population   | Intervention  | Comparator | Outcomes  |
|---|--|--|---|------------|---|
| NAVIGATE<br>20289, LOXO-TRK-<br>15002, 2015-<br>003582-28 | Nonralarandomized, Parallel<br>Assignment, Phase 2 Open Label<br>study | Patients with Solid<br>Tumors Harboring NTRK<br>Fusion | 1. Arm 1_NSCLC (N=0) <sup>1</sup><br>2. Arm 2_Thyroid (N=0) <sup>2</sup><br>3. Arm 3_Sarcoma (N=0) <sup>3</sup><br>4. Arm 4_Colorectal (N=0) <sup>4</sup><br>5. Arm 5_Salivary (N=0) <sup>5</sup><br>6. Arm 6_Biliary (N=0) <sup>6</sup><br>7. Arm 7_Primary CNS (N=0) <sup>7</sup><br>8. Arm 8_Other tumors (N=0) <sup>8</sup><br>9. Arm 9_Solid tumors without<br>confirmed NTRK fusion (N=0) <sup>9</sup><br>10. Arm 10- Prospective cohort<br>(N=0) <sup>10</sup><br>11. Arm 11_Bone health cohort<br>(N=0) <sup>11</sup><br>12. TRK fusion-positive TC<br>(N=29) <sup>12</sup><br><br><b>For this analysis on thyroid<br/>cancer, only arm 12 was<br/>evaluated.</b> |            | 1. Primary: Objective<br>response rate<br>2. Secondary: Duration of<br>response<br>3. Secondary: Progression-<br>free survival<br>4. Secondary: Overall<br>survival<br>5. Secondary: Adverse<br>events<br>6. Secondary: Serious<br>adverse events<br>7. Secondary: Treatment-<br>related adverse events |

#### Levels of Evidence

|              |                         |   |
|--------------|-------------------------|---|
| <b>GRADE</b> | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a,b,c,d</sup> | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. |
|--------------|-------------------------|---|

1: Patients with solid non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring NTRK fusions (arm closed); 2: Patients with solid thyroid tumors harboring NTRK fusions (arm closed); 3: Patients with soft-tissue sarcoma harboring NTRK fusions (arm closed); 4: Patients with solid colorectal tumors harboring NTRK fusions (arm closed); 5: Patients with solid salivary tumors harboring NTRK fusions (arm closed); 6: Patients with solid biliary tumors harboring NTRK fusions (arm closed); 7: Patients with solid tumors in the primary central nervous system (CNS) harboring NTRK fusions (arm closed); 8: Patients with e.g. kidney cancer, squamous cell cancer of head or neck or ovarian solid tumors

harboring NTRK fusions (arm closed); 9: Patients eligible for arms 1 to 8, but with documented NTRK fusion from a laboratory where CLIA or equivalent certification cannot be confirmed by the sponsor at the time of consent (arm closed); 10: Patients with melanoma, non secretory breast and colorectal cancer or other tumor types harboring NTRK fusions, except soft tissue sarcoma, salivary gland and thyroid cancer (closed); 11: Patients with all tumor types harboring NTRK fusions, not eligible for the main prospective cohort, including patients with non-measurable disease; 12: Patients with measurable, locally advanced, or metastatic TC harbouring an NTRK gene fusion who were treated with larotrectinib. Larotrectinib was administered at 100 mg twice daily in adults (or 100 mg/m<sup>2</sup> twice daily in paediatric patients).

a: Open Label Study;b: Studydesign - Phase 2;c: Non-randomized Study;d: single-arm analyses

| Outcome  | TRK fusion-positive TC N=29 |                   | GRADE             |
|--|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma:</b> <a href="#">Waguespack, SG 2022. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma.. ; 186 (6); 631-643*</a> |                             |                   |                   |
| <b>Dichotomous Outcomes</b>  |                             |                   |                   |
| OS - Time To Event <sup>1</sup>  | N=29                        | 8.8 [2.6; ]       | ⊕⊕⊕⊕              |
| PFS - Time To Event <sup>2</sup>   | N=29                        | 2.2 [0.9; ]       | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> |
| ORR - TuDD   | N=28                        | 20 (71.43%)       | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup> |
| <b>Tumore histology</b>  |                             |                   |                   |
|  | ATC                         | N=7               | 2 (28.5714%)      |
|  | PTC/FTC                     | N=22              | 19 (86.3636%)     |
| TTR - TTE  | N=28                        | 1.87 [1.64; 3.68] | ⊕⊕⊕⊕              |
| TAE (Any)  | N=29                        | 26 (89.66%)       | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup> |

|   |      |          |                   |
|---|------|----------|-------------------|
| <b>TirAE (CTCAE <math>\geq 3</math>)</b>  | N=29 | 2 (6.9%) | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| *Database cutoff: not reported  |      |          |                   |
| 1: over a median follow-up of 27.4 months; 2: after a median follow-up of 27.4 months   |      |          |                   |
| a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); b: Outcome reporting bias - included only a subset of the analysed data; c: zu geringe Anzahl von Ergebnisereignissen  |      |          |                   |
| Any: Any Grade; CTCAE $\geq 3$ : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade $\geq 3$ ; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TAE: Treatment-related Adverse Events; TirAE: Treatment-related immun-related Advers Events; TTE: Time To Event ; TTR: Time To Response; TuDD: Time to Definitive Deterioration |      |          |                   |

## 17.3. Zu Empfehlung 7.16

### 17.3.1. Busaidy, N et al[1030]

| Single Agent Dabrafenib (BRAFi) vs. Combination Regimen Dabrafenib (BRAFi) and Trametinib (MEKi)( <a href="#">NCT01723202</a> )   |  |   |  |            |  |
|---|--|---|--|------------|--|
| Short Name  | Design   | Population  | Intervention   | Comparator | Outcomes   |
| OSU-12064<br>OSU-12064, NCI-2012-01700, NCCNGSK20008  | Randomized, Crossover Assignment, Phase 2 Open Label study | Patients with Stage 3-4 and ECOG 0-1 Follicular Thyroid Cancer  | 1. Arm A: Dabrafenib alone (GSK2118436) (N=26) <sup>1</sup><br>2. Arm B: Dabrafenib + Trametinib (GSK2118436 + GSK1120212) (N=27) <sup>2</sup> |            | <ol style="list-style-type: none"> <li>Primary: Objective response rate</li> <li>Secondary: Progression-free survival</li> <li>Secondary: Overall survival</li> <li>Secondary: Adverse events</li> </ol> |
| Levels of Evidence  |  |   |  |            |  |
| <b>GRADE</b>  | ⊕⊕⊕⊖ <sup>a,b</sup>  | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. |  |            |  |
| 1: Patients receive dabrafenib orally 2 twice a day on days 1-28. Patients with disease progression may cross over to arm II.; 2: Patients receive dabrafenib orally twice a day and trametinib orally once a day on days 1-28. |  |   |  |            |  |
| a: Open Label Study;b: Studydesign: Phase 2   |  |   |  |            |  |

| Outcome  | Arm A:<br>Dabrafenib<br>alone<br>(GSK2118436)<br>N=26 | Arm B:<br>Dabrafenib +<br>Trametinib<br>(GSK2118436 +<br>GSK1120212)<br>N=27 | Effect<br>Estimate                     |  | GRADE               |
|--|---|--|--|--|---------------------|
| <b>Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer:</b><br><a href="#">Busaidy, NL 2022. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial.. ; 32 (10); 1184-1192*</a> |   |  |  |  |                     |
| <b>Dichotomous Outcomes</b>  |   |  |  |  |                     |
| OS - Time To Event   | N=26<br>37.9<br>[23.4; ]                              | N=27<br>47.5<br>[27.9; 57.8]   | p=0.99                                 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>   |
| PFS - Time To Event  | N=26<br>10.7 [3.8; 34.7]                              | N=27<br>15.1<br>[12.3; 37.3]   | p=0.65                                 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b,a</sup> |
| DOR - Time To Event  | N=26<br>18.3 [5; ]                                    | N=27<br>17.0 [9.7; 44.5]   | p=0.99                                 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup>   |
| ORR - TuDD   | N=26<br>11<br>(42.31%)                                | N=27<br>13<br>(48.15%)   | RR 0.88<br>[0.484; 1.594];<br>p=0.6704 |  | ⊕⊕⊕⊕                |
| AE-Disc (Any)  | N=26<br>5<br>(19.23%)                                 | N=27<br>6 (22.22%)   | RR 0.87<br>[0.301; ]                   |  | ⊕⊕⊕⊕                |

|                              |      |             |      |             |                                  |  |      |
|------------------------------|------|-------------|------|-------------|----------------------------------|--|------|
|                              |      |             |      |             | 2.492];<br>p=0.7887              |  |      |
| <b>TAE (CTCAE ≥3)</b>        | N=26 | 15 (57.69%) | N=27 | 13 (48.15%) | RR 1.2 [0.718; 1.998]; p=0.4883  |  | ⊕⊕⊕⊖ |
| <b>TAE (Any)<sup>1</sup></b> | N=26 | 17 (65.38%) | N=27 | 9 (33.33%)  | RR 1.96 [1.074; 3.582]; p=0.0284 |  | ⊕⊕⊕⊖ |
| <b>TAE (Any)<sup>2</sup></b> | N=26 | 13 (50%)    | N=27 | 16 (59.26%) | RR 0.84 [0.514; 1.385]; p=0.5016 |  | ⊕⊕⊕⊖ |
| <b>TAE (Any)<sup>3</sup></b> | N=26 | 11 (42.31%) | N=27 | 14 (51.85%) | RR 0.82 [0.458; 1.454]; p=0.4900 |  | ⊕⊕⊕⊖ |
| <b>TAE (Any)<sup>4</sup></b> | N=26 | 11 (42.31%) | N=27 | 14 (51.85%) | RR 0.82 [0.458; 1.454]; p=0.4900 |  | ⊕⊕⊕⊖ |
| <b>TAE (Any)<sup>5</sup></b> | N=26 | 12 (46.15%) | N=27 | 5 (18.52%)  | RR 2.49 [1.02; 6.091]; p=0.0452  |  | ⊕⊕⊕⊖ |

|                                   |      |            |      |             |                                    |  |                   |
|-----------------------------------|------|------------|------|-------------|------------------------------------|--|-------------------|
| <b>TAE (CTCAE ≥3)<sup>5</sup></b> | N=26 | 3 (11.54%) | N=27 | 1 (3.7%)    | RR 3.12 [0.346; 28.066]; p=0.3110  |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>TAE (CTCAE ≥3)<sup>6</sup></b> | N=26 | 3 (11.54%) | N=27 | 0 (0%)      | RR 7.26 [0.393; 134.019]; p=0.1827 |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>TAE (CTCAE ≥3)<sup>7</sup></b> | N=26 | 2 (7.69%)  | N=27 | 3 (11.11%)  | RR 0.69 [0.126; 3.813]; p=0.6727   |  | ⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup> |
| <b>TirAE (Any)</b>                | N=26 | 26 (100%)  | N=27 | 27 (100%)   | RR 1 [0.93; 1.074]; p=0.9854       |  | ⊕⊕⊕⊕              |
| <b>TSAE (Any)</b>                 | N=26 | 9 (34.62%) | N=27 | 21 (77.78%) | RR 0.45 [0.253; 0.783]; p=0.0050   |  | ⊕⊕⊕⊕              |

\*Database cutoff: not reported

1: Skin and subcutaneous tissue disorders; 2: Fever; 3: Nausea; 4: Chills; 5: Hyperglycemia; 6: Anemia; 7: Hypophosphatemia

a: Keine Effektschätzer berichtet; b: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); c: zu geringe Anzahl von Ergebnisereignissen

AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DOR: Duration Of Response; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TAE:



Treatment-related Adverse Events; TirAE: Treatment-related immun-related Advers Events; TSAE: Treatment-related Serious Adverse Events; TuDD: Time to Definitive Deterioration

Konsultationssfassung

## 18. Literatur

Die Nummerierung der im Leitlinienreport genannten Literaturstellen entspricht dem Literaturverzeichnis der Langfassung der Leitlinie.

Konsultationssfassung