

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib (ROZLYTREK®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*ROS1 positives ROS1-Inhibitor-
naives NSCLC*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	23
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	68
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	72
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	74

4.3.2	Weitere Unterlagen	75
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	75
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	75
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	75
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	76
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	76
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	78
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	78
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	79
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	81
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	81
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	82
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	84
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	91
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA.....	92
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	99
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen	115
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.3.2	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.3.4	EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen.....	143
4.3.2.3.3.5	EORTC QLQ-C30 - Symptomatik – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.6	EORTC QLQ-LC13 - Symptomatik – weitere Untersuchungen... ..	172
4.3.2.3.3.7	EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.3.8	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	216
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	230
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	234
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	234
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	237

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	244
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	244
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	244
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	244
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	245
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	245
4.6	Referenzliste	246
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		257
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		274
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		282
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		286
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien		354
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		378
Anhang 4-G : Ergänzende Evidenz.....		407

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib - RCT.....	24
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib - RCT.....	31
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib weitere Untersuchungen	32
Tabelle 4-5 Liste der in Anhang 4G dargestellten Subgruppen.....	52
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	73
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	74

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	76
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	76
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	77
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	77
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	77
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	79
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	80
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	80
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	80
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	84
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT	91
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT	92
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT	93
Tabelle 4-35: Studien des Studienpools, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-36: relevanter Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT	98
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen der ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NCSLC-Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-40: Analysepopulationen innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase 1-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107

Tabelle 4-41: Dargestellte Datenschnitte innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase I-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Vergleichen	111
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib in Flatiron Health-Datenbank und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib	112
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib in EUCROSS und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib in STARTRK-2 vor und nach Gewichtung	114
Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	116
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	119
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank	121
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS	124
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	125
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	128
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrates bewertet durch BICR nach RECIST v1.1 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	129
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	130
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	134
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank	136

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS.....	138
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC mit ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2	141
Tabelle 4-63: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2	144
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	145
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	147
Tabelle 4-68: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für QLQ-C30 – Symptomatik - der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2.....	151
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	152
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	153
Tabelle 4-72: Operationalisierung von EORTC QLQ-LC13 – Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten für QLQ-LC13 – Symptomatik - der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2.....	173
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	175
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	176

Tabelle 4-77: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten für QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität - der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2.....	199
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Funktionsskalen und des Gesundheitszustands/Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2	200
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	216
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	219
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2.....	222
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten in STARTRK-2, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben.....	228
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifische Verträglichkeit der Patienten in STARTRK-2, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben.....	229
Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	244
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STARTRK-2	355
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STARTRK-2	379

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	72
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib	86
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib	88
Abbildung 4-7 Studiendesign des Vergleichs mittels Propensity Score mit der Flatiron Health-Registerdatenbank.....	112
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	119
Abbildung 4-9 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	120
Abbildung 4-10 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank	121
Abbildung 4-11 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS	123
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	131
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	131
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	135
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	135
Abbildung 4-16 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der	

Flatiron Health-Datenbank BICR: blinded independent central review; ISE: integrated summary of efficacy; ST-02: STARTRK-2.....	137
Abbildung 4-17 Kaplan Meier Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS.....	139
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	142
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	142
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	146
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	146
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	147
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	148
Abbildung 4-24: Mittelwerte der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	148
Abbildung 4-25: Mittelwerte der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	149
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	154
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	155
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	155
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	156

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	156
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	157
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	157
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	158
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	158
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	159
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	159
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	160
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	160
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	161
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	161
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	162

Abbildung 4-42: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	163
Abbildung 4-43: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	163
Abbildung 4-44: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	164
Abbildung 4-45: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	164
Abbildung 4-46: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	165
Abbildung 4-47: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	165
Abbildung 4-48: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	166
Abbildung 4-49: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	166
Abbildung 4-50: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	167
Abbildung 4-51: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	167
Abbildung 4-52: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	168
Abbildung 4-53: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	168
Abbildung 4-54: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	169
Abbildung 4-55: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	169

Abbildung 4-56: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	170
Abbildung 4-57: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	170
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	177
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	177
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	178
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	178
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	179
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	179
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	180
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D-194-ROS1-Wirksamkeit.	180
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	181
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	181

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	182
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D-194-ROS1-Wirksamkeit.	182
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	183
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	183
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	184
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	184
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	185
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D-194-ROS1-Wirksamkeit.	185
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	186
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	186
Abbildung 4-78: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	187
Abbildung 4-79: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	187

Abbildung 4-80: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	188
Abbildung 4-81: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	188
Abbildung 4-82: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	189
Abbildung 4-83: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	189
Abbildung 4-84: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	190
Abbildung 4-85: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	190
Abbildung 4-86: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	191
Abbildung 4-87: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	191
Abbildung 4-88: Darstellung der Mittelwerte der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	192
Abbildung 4-89: Darstellung der Mittelwerte der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	192
Abbildung 4-90: Darstellung der Mittelwerte der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	193
Abbildung 4-91: Darstellung der Mittelwerte der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	193
Abbildung 4-92: Darstellung der Mittelwerte der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	194
Abbildung 4-93: Darstellung der Mittelwerte der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	194

Abbildung 4-94: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	195
Abbildung 4-95: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	195
Abbildung 4-96: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	196
Abbildung 4-97: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	196
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	202
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	203
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	203
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	204
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	204
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	205
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	205
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	206

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	206
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	207
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	207
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	208
Abbildung 4-110: Darstellung der Mittelwerte der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	209
Abbildung 4-111: Darstellung der Mittelwerte der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	209
Abbildung 4-112: Darstellung der Mittelwerte der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	210
Abbildung 4-113: Darstellung der Mittelwerte der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	210
Abbildung 4-114: Darstellung der Mittelwerte der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	211
Abbildung 4-115: Darstellung der Mittelwerte der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	211
Abbildung 4-116: Darstellung der Mittelwerte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.	212
Abbildung 4-117: Darstellung der Mittelwerte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.	212
Abbildung 4-118: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	213

Abbildung 4-119: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	213
Abbildung 4-120: Darstellung der Mittelwerte der soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.....	214
Abbildung 4-121: Darstellung der Mittelwerte der soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.....	214
Abbildung 4-122 Patientenfluss der STARTRK-2 (Datenschnitt NDA)	377

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
AEGT	Adverse Event Group Term (UE-Gruppenbezeichnung)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BICR	verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded independent central review)
BMI	Body Mass Index
CCOD	Clinical cut-off date
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Tumoransprechen (Complete response)
CRISP	Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group(-Performance Status)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
EE	Wirksamkeitsset (Efficacy evaluable)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EHR	elektronische Patientenakte (Electronic health record)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30

EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
iORR	Intrakranielle Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
IPD	Individuelle Patientendaten
IPTW	inverse probability of treatment weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NDA	New drug approval
n.e.	Nicht bewertbar (not evaluable)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free-survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QoL	Quality of Life

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMP	Risk Management Plan
ROS1+ NSCLC	C-Ros Oncogene 1 positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Verträglichkeitsset (Safety evaluable)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Ereigniszeit (Time-to-event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Besteht für Entrectinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)?

Datenquellen

Die Fragestellung wird basierend auf der Zulassungsstudie STARTRK-2 beantwortet. STARTRK-2 ist eine Phase II-Studie mit Basket-Trial-Design. Die Phase I/Ib-Dosis-Eskalationsstudien STARTRK-NG, ALKA-372-001 sowie STARTRK-1 werden zur Vollständigkeit im Anhang dargestellt. Da es sich bei der STARTRK-2 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist es nicht möglich einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparsators durchzuführen. Daher wurde zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier folgender Vergleich verwendet:

- Propensity Score-Analysen patientenindividueller Daten der Flatiron Health-Datenbank.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib - RCT

	Einschluss	Ausschluss
Population	erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	Andere Population
Intervention	Entrectinib gemäß Fachinformation (1)	Andere Dosierungen, Kombinationen mit anderen Arzneimitteln
Vergleichstherapie	Crizotinib gemäß Fachinformation (2)	Andere Dosierungen, Kombinationen mit anderen Arzneimitteln
Endpunkt	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte
Studientyp	Alle nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	Fallberichte
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister/Studiendatenbank	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten • Conference Abstracts oder Poster ohne ausreichende oder zusätzliche Informationen •

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

Die Aussagekraft der Nachweise wird auf Basis der Studienberichte und den Vorgaben der Verfahrensordnung durchgeführt. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nach den Vorgaben in Anhang 4-F ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nur bedingt anwendbar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib wurde mit dem Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt ausgewählt, der auch in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden kann und dessen Effekt im Rahmen eines über die eigentlichen Studiendaten hinausgehenden Vergleichs interpretierbar ist.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt. Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; Anhang 4-E) beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC, die in der Studie STARTRK-2 mit Entrectinib behandelt wurden, erreichten ein medianes Überleben von rund 31 Monaten. Drei Viertel (74,5 %) der Patienten in Behandlung mit Entrectinib lebten zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes - bei einem medianen Follow-Up von 12,4 Monaten (EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit) - noch. Die zielgerichtete Behandlung des C-Ros Oncogene 1 positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (ROS1+ NSCLC) stellt einen klaren medizinischen Fortschritt dar: Unter nicht-zielgerichteter Behandlung wird für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC eine mediane Überlebenszeit von lediglich 8 – 18 Monaten berichtet (3). Im Vergleich dazu wird das Überleben durch Entrectinib nahezu verdoppelt bzw. vervierfacht.

Um den Zusatznutzen gegenüber Crizotinib zu zeigen, werden die Ergebnisse der Flatiron Health-Datenbank sowie der Studie EUCROSS mit den Ergebnissen der Studie STARTRK-2 gegenübergestellt.

Im Vergleich von STARTRK-2 mit der Flatiron Health-Datenbank liegt der Punktschätzer des Hazard Ratio (HR) bei 0,457 (95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,275; 0,76]). Das mediane Überleben in der STARTRK-2-Kohorte beträgt 30,8 Monate (95 %-KI [28,32; n.e.]), in der Flatiron-Health-Kohorte 15,5 Monate (95 %-KI [15,1; 19,93]). Die Ergebnisse des Vergleichs mit der Studie EUCROSS untermauern die Datenlage mit einem positiven Trend im OS (HR: 0,77 95 %-KI [0,44; 1,22]).

Mit Entrectinib kann somit bei erwachsenen Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC eine gegenüber der ZVT Crizotinib bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in STARTRK-2 anhand von der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) und der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) bestimmt. Für zwei Drittel (65,5 %) der ROS1+ ROS1-Inhibitor-naivem NSCLC-Patienten in STARTRK-2 konnte ein Objektives Ansprechen durch ein verblindetes unabhängiges

Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review, BICR) nachgewiesen werden, das im Median mehr als 14 Monate anhielt.

Intrakranielles Tumorsprechen

Aufgrund der hohen Inzidenz von Hirnmetastasen bei ROS1+ NSCLC-Patienten ist das intrakranielle Ansprechen in der Zielpopulation von zentraler Bedeutung. Hirnmetastasen belasten die Patienten durch Symptome und verschlechtern die Überlebensprognose (4).

Entrectinib zeigt seine deutliche intrakranielle Wirksamkeit in allen ZNS-Endpunkten des zentralen Nervensystems (ZNS): intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR) erhoben nach RECIST v1.1 (ZNS-RECIST) und Zeit bis zum ZNS-Progress. Aufgrund der Häufigkeit von Symptomen bei Hirnmetastasen und ihres Einfluss auf die Prognose beim OS ist jegliche Verzögerung eines Progresses und Vermeidung von Hirnmetastasen patientenrelevant (5, 4).

Bei rund der Hälfte der Patienten mit ZNS-Beteiligung sprachen die ZNS-Läsionen auf die Behandlung mit Entrectinib an (nach RECIST v1.1 51,2 % (36,8; 65,4). Die Zeit bis zum ZNS-Progress für diese Patienten betrug 8,8 Monate (95 % KI [6,67; 15,74]). Diese Ergebnisse sprechen für eine gute intrakranielle Wirksamkeit.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Unter Entrectinib erlitten die Patienten im Median mehr als ein Jahr lang keinen Progress (medianes PFS 13,63 Monate; 95 %-KI [10,15; 19,19]).

Der Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib bei Patienten der Flatiron Health-Datenbank-Kohorte zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS um rund 7 Monate (Entrectinib 15,69 Monate vs. Crizotinib 8,82 Monate), der Punktschätzer des HR liegt bei 0,57 (95 %-KI [0,38; 0,85]; $p=0,006$).

Eine Verlängerung des PFS bedeutet für die Patienten auch eine Verlängerung der Zeit ohne Symptome durch den Progress. Die Ergebnisse zeigen somit eine deutliche Verbesserung der Behandlungssituation für ROS1+ ROS1-Inhibitor-naive NSCLC-Patienten.

In der Gesamtschau wird für den Endpunkt Tumorsprechen (intrakranielles Ansprechen und PFS) ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30) und des indikationsspezifischen EORTC QLQ-LC13 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13) zeigt eine im Anwendungsgebiet erwartete Symptomatik (6).

Die Items Schlafstörungen, Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen zeichnen sich durch eine lange Zeit bis zur Verschlechterung aus.

Insgesamt lässt sich keine chronische Verschlechterung von Symptomen unter der Einnahme von Entrectinib beobachten.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des EuroQoL-5 Dimensionen Fragebogen (EQ-5D VAS)

Eine relevante Verschlechterung des patientenberichteten Gesundheitszustandes zeigte sich erst nach mehr als 17 Monaten (Minimal important difference, MID 10 mm) bzw. 12 Monaten (MID 7 mm).

Diese Zeitspanne entspricht nahezu dem PFS und der DOR. Dieser Zusammenhang lässt die Vermutung zu, dass sich die Wirksamkeit von Entrectinib in einer Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten niederschlägt.

Insgesamt ist der Nutzen für die Endpunkte der Symptomatik und des subjektiven Gesundheitszustands vergleichbar zur ZVT Crizotinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes verschlechterte sich der Allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität erst nach 11 Monaten. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die weiteren Domänen des Fragebogens nachgewiesen werden. Einzige Ausnahme bildet die Kognitive Funktion, für die schon früher eine Verschlechterung angegeben wurde.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang anhaltenden Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Nutzen für den Endpunkt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist vergleichbar zur ZVT Crizotinib.

Verträglichkeit

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Verträglichkeit erfolgt in der Gesamtbetrachtung der Analyse-Ergebnisse, der medizinischen Einordnung sowie der Patientenrelevanz.

Insgesamt zeigt Entrectinib im naiven Vergleich zur ZVT Crizotinib ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil. So treten bei beiden Wirkstoffen die für Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) allgemein bekannten Nebenwirkungen wie z.B. Herzinsuffizienz, QT-Zeit-Verlängerung, Sehstörungen und periphere sensorische Neuropathien auf. Darüber hinaus wurden unter Therapie mit Entrectinib aber auch Frakturen und kognitive Störungen beobachtet. In der Fachinformation von Entrectinib sind Informationen zur frühzeitigen Erkennung und zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen enthalten.

In der Gesamtschau der Verträglichkeit waren die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) oftmals von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2). Die Mehrheit der UE Grade 3 und 4 sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) war reversibel.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten (93,3 %) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach die Therapie nicht ab. In Anbetracht der überzeugenden Wirksamkeit von Entrectinib, die eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Progress, Prognose und Symptomatik für die Patienten zeigt, ist das berichtete Verträglichkeitsprofil vertretbar.

Für Entrectinib lässt sich bezüglich Verträglichkeit gegenüber der ZVT Crizotinib weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen beanspruchen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Entrectinib
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität	
<i>Tumoransprechen</i> (Intrakranielles Ansprechen Progressionsfreies Überleben)	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
Verträglichkeit	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
Gesamtaussage zum Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten medikamentösen Therapie bei Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC. Es zeigt medizinisch relevante Vorteile in Gesamtüberleben, besitzt eine nachgewiesene intrakranielle Wirksamkeit und sein Verträglichkeitsprofil ist vergleichbar mit Crizotinib.

In der Gesamtschau zeigt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

Besteht für Entrectinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben, ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit) im Vergleich zur ZVT?

Diese Fragestellung wird basierend auf der Zulassungsstudie STARTRK-2 beantwortet. STARTRK-2 ist eine Phase II-Studie mit Basket-Trial-Design. Die Phase I/Ib-Dosisesskalationsstudien STARTRK-NG, ALKA-372-001 sowie STARTRK-1 werden zur Vollständigkeit im Anhang 4-G darstellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in

einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung von Entrectinib umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben (im folgenden ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC genannt). (1)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Entrectinib. Gemäß Fachinformation werden erwachsene Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC mit 600 mg Entrectinib täglich behandelt (1).

Vergleichstherapie

Die ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Entrectinib wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 15.11.2019 festgelegt:

Für Entrectinib zur Behandlung des ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC ist Crizotinib die ZVT (7). Gemäß Fachinformation werden erwachsene Patienten mit ROS1+ NSCLC mit zweimal täglich 250 mg Crizotinib behandelt (2).

Endpunkte

Gemäß §2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der patientenrelevante Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (8). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die ausführliche Ergebnisse zu den genannten patientenrelevanten Endpunkten berichten. Eine detaillierte Begründung für die Wahl der betrachteten Endpunkte, deren Patientenrelevanz und Validität ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden.

Studientypen

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Entrectinib soll die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen der Fragestellung zum medizinischen Nutzen. Bei der Recherche für Entrectinib zeigte sich, dass kein RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurde.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib - RCT

		Einschluss		Ausschluss
Population	E1	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	A1	Andere Population <ul style="list-style-type: none"> • in vivo- und in vitro-Studien
Intervention	E2	Entrectinib gemäß Fachinformation (1)	A2	Andere Dosierungen, Kombinationen mit anderen Arzneimitteln
Vergleichstherapie	E3	Crizotinib gemäß Fachinformation (2)	A3	Andere Dosierungen, Kombinationen mit anderen Arzneimitteln
Endpunkt	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschliesslich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister/ Studiendatenbank	A7	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten • Conference Abstracts oder Poster ohne ausreichende oder zusätzliche Informationen • Studienregistereinträge ohne Ergebnisbericht
Publikations-sprache	E8	Keine Einschränkung	A8	-

Auch andere vergleichende Studien mit Entrectinib konnten nicht identifiziert werden. Daher wurde die Recherche auf interventionelle, nicht-vergleichende Studien ausgedehnt. Hierzu wurde zunächst nur nach der Intervention unter Verzicht des Vergleichsarms und dann in einem zweiten Schritt nach der Vergleichstherapie als Intervention gesucht.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib weitere Untersuchungen

		Einschluss		Ausschluss
Population	E1	Erwachsene Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.	A1	Andere Population <ul style="list-style-type: none"> in vivo- und in vitro-Studien
Intervention	E2	Entrectinib gemäß Fachinformation oder Crizotinib gemäß Fachinformation	A2	Andere Dosierungen, Kombinationen mit anderen Arzneimitteln
Vergleichstherapie	E3	nicht zutreffend	A3	
Endpunkt	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet <ul style="list-style-type: none"> Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte
Studientyp	E5	Prospektive und retrospektive interventionelle Studien	A5	Fallberichte
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister/ Studiendatenbank		<ul style="list-style-type: none"> Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne ausreichende oder zusätzliche Informationen Studienregistereinträge ohne Ergebnisbericht
Publikationssprache	E8	Keine Einschränkung	A8	-

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen der Fragestellung zum medizinischen Nutzen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Studien für die unterschiedlichen Vergleiche zur Beantwortung der im vorliegenden Dossier formulierten Fragestellung erfolgte am 04.06.2020 systematisch in den Datenbanken MEDLINE (inklusive In Data Review, In Process, PubMed (not MEDLINE), Publisher), EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt, die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. Die zulassungsrelevanten Studien zu Entrectinib sind nicht-vergleichende Phase I/II-Studien. Aus diesem Grund wurden für die Recherche kein RCT-spezifischer Filter (z. B. Wong) benutzt. Im ersten Schritt der Recherche wurde über die Ein- und Ausschlusskriterien nach RCTs inklusive Vergleichstherapie gesucht (vgl. Tabelle 4-3). In einem zweiten Schritt wurden einarmige Studien zur Intervention und zur Vergleichstherapie gesucht (vgl. Tabelle 4-4).

In Anhang 4-A sind die detaillierten Suchstrategien für die einzelnen Datenbanken dokumentiert.

A: Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives ROS1-Inhibitor-naives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiv NSCLC)

Die Suchstrategien zur Informationsbeschaffung für das zu bewertende Arzneimittel in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane-Datenbank bestehen jeweils aus einem Suchblock zur Indikation ROS1+ NSCLC verknüpft mit dem Block für die Intervention mit Entrectinib. Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden auf „Humans“ eingegrenzt. Einschränkungen hinsichtlich Studientyp, Publikationsjahr, Studiendauer und Sprache wurden in allen Datenbanken nicht vorgenommen.

B: Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives ROS1-Inhibitor-naives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiv NSCLC)

Die Suchstrategien zur Informationsbeschaffung zu Crizotinib in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane-Datenbank bestehen jeweils aus einem Suchblock zur Indikation ROS1+ NSCLC verknüpft mit dem Block für die Intervention mit Crizotinib. Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden auf „Humans“ eingegrenzt. Einschränkungen hinsichtlich Studientyp, Publikationsjahr, Studiendauer und Sprache wurden in allen Datenbanken nicht vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

A: Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives ROS1-Inhibitor-naives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC)

Die systematische Suche in Studienregistern zur Identifikation relevanter Studien wurde am 08.06.2020 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical

Trials Register (EU-CTR), sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der World Health Organization (WHO) durchgeführt. Gesucht wurde jeweils mit Suchbegriffen und Synonymen zum Arzneimittel Entrectinib. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Für die über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde am 24.06.2020 eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt.

B: Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives ROS1-Inhibitor-naives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC)

Die systematische Suche in Studienregistern zur Identifikation relevanter Studien wurde am 08.06.2020 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, sowie über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Gesucht wurde jeweils mit Suchbegriffen und Synonymen zum Arzneimittel Crizotinib. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Alle Recherchen wurden, soweit möglich, über die jeweilige Basic Search durchgeführt und es wurden keine weiteren Einschränkungen in den Datenbanken vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Für die über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde am 24.06.2020 eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem AMIS durchgeführt

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der G-BA Website zum zu bewertenden Arzneimittel und zur ZVT wurde am 24.06.2020 über die offene Textsuche durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der

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

Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts im ersten Schritt nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C). Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Ein- und Ausschlusskriterien fand auf Volltextbasis statt. Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, voneinander abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (9). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevanten Vergleiche in Form von Propensity-Score-Analysen und Matching-Adjusted-Indirect-Comparison-Analysen. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (10). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn die Ergebnisse der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei der Beseitigung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien (STARTRK-2) erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements (Vorgaben für interventionelle Studien) in Anhang 4-E. Die Darstellung von Design und Methodik der Studien ALKA-372-001 und STARTRK-1 erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements (Vorgaben für interventionelle Studien) in Anhang 4-G. Als Informationsgrundlagen wurden Studienprotokoll und Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der jeweiligen Studien herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

Patientencharakteristika

Die Darstellung der Patientencharakteristika (demographisch und allgemein, krankheitsspezifisch) zeigt, inwiefern die in der STARTRK-2 untersuchte Patientenpopulation die generelle Patientenpopulation widerspiegelt und damit repräsentativ für Patienten mit einem ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC ist. Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der pivotalen Studie STARTRK-2 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

1. Demografische und allgemeine Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Geografische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Body Mass Index (BMI) bei Studienbeginn
- Raucherstatus bei Screening
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) bei Studienbeginn

2. Krankheitsspezifische Charakteristika

- Histologie
- ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn
- Anzahl der vorherigen systemischen Tumorthérapien
- Vorherige ZNS-Strahlentherapie

Die Darstellung aller oben angeführten Charakteristika erfolgt auch für alle weiteren herangezogenen Patientenpopulationen, soweit verfügbare Daten vorliegen. Die Patientencharakteristika der EUCROSS ist der Publikation zu entnehmen (11). Die Patienten aus der Flatiron Health-Datenbank werden ebenfalls mittels der jeweils verfügbaren Informationen in den dafür vorgesehenen Tabellen charakterisiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Endpunkte werden in diesem Abschnitt bezüglich Patientenrelevanz sowie – falls erforderlich – ihrer Validität beschrieben und bewertet. Die Operationalisierung jedes Endpunktes wird im Ergebnisteil beschrieben (4.3.2.3.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS, Overall survival)
- Morbidität
 - Objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate)
 - iORR
 - DOR
 - PFS
 - Zeit bis zum ZNS-Progress
 - EQ-5D VAS
 - EORTC QLQ-C30-Symptomatik
 - EORTC QLQ-LC13-Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit

Patientenrelevanz und Validität

1. Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung noch überleben. Gemäß IQWiG gilt als patientenrelevant, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (10). Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter, patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend ist der Endpunkt OS unmittelbar patientenrelevant.

2. Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Entrectinib in der Kategorie Morbidität werden die Ergebnisse der Endpunkte Tumoransprechen, Progressionsfreies Überleben und Endpunkte zur Symptomatik herangezogen. Für Patienten mit ZNS-Metastasen werden zusätzlich die Ergebnisse der Endpunkte zum ZNS-Ansprechen berücksichtigt.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums. Es ist im Kontext von Progressionsfreiem Überleben und dem Einfluss auf

die Symptomatik zu bewerten (12). Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant. Im vorliegenden Dossier wird das Tumoransprechen anhand der Endpunkte ORR und der DOR gemessen.

- Objektive Ansprechrates (ORR)

Die ORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der systemischen Therapie zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast (13). Dadurch kann eine Tumorprogression verzögert werden (14). Gleichzeitig ist die ORR ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden kann (15). Eine unzureichende Tumorkontrolle geht einher mit zunehmenden unspezifischen und Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust und Fieber, die für die Patienten häufig eine hohe Belastung darstellen und ihre Lebensqualität reduzieren (6, 16). Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

- Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)

Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumoransprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern (15). Entrectinib-Patienten werden in einem palliativen Stadium der Erkrankung therapiert, in dem das Therapieziel neben der Lebenszeitverlängerung vor allem auf eine Reduktion der tumorbedingten Symptome und den möglichst langen Erhalt der Lebensqualität ausgerichtet ist (17). Eine möglichst lange DOR ist für die Patienten relevant, um ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu erhalten.

Intrakranielles Tumoransprechen

Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten mit NSCLC ist die höchste im Vergleich zu allen anderen Krebsformen (4). In der Literatur wird ein Anteil von 20 % bis etwa 35 % an Patienten berichtet, die bereits bei Erstdiagnose Hirnmetastasen aufweisen. Patienten mit ROS1+ NSCLC weisen eine besonders hohe Inzidenz an Hirnmetastasen auf (18). Hirnmetastasen können eine Vielzahl von Symptomen auslösen, wie beispielsweise Kopfschmerzen, kognitive Defizite, Ataxie, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen (3, 19–22). Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine gravierende Belastung für betroffene Patienten dar und reduzieren deren Lebensqualität (23–26). Gleichzeitig sind die Therapiemöglichkeiten für ZNS-Metastasen limitiert (Operation, Radiochirurgie, Strahlentherapie), welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen (27).

Bisherige Therapien zeigen nur begrenzte ZNS-Wirksamkeit. So beobachtet man nach einer Therapie mit Crizotinib bei einem relevanten Anteil von bis zu 50 % der Patienten das Auftreten oder Fortschreiten von ZNS-Metastasen (28).

Da bei Hirnmetastasen manche Symptome wie z. B. Kopfschmerzen und kognitive Defizite unspezifisch sein können, lässt sich der Effekt einer Therapie auf Hirnmetastasen alleine anhand von einzelnen Symptomen nicht valide messen. Entsprechend kommt dem radiologisch-gemessenen Tumoransprechen im ZNS eine große Bedeutung zu.

Im vorliegenden Dossier wird das Intrakranielle Tumoransprechen anhand der Endpunkte iORR und Zeit bis zum ZNS-Progress gemessen.

- Intrakranielle Objektive Ansprechrates (iORR)

Die iORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich die Hirnmetastasen infolge der systemischen Therapie zurückbilden. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der intrakraniellen Tumorlast (13). Das intrakranielle Ansprechen ist die Voraussetzung für die Reduktion der Hirnmetastasen und die Kontrolle ihres Wachstums. Dadurch kann eine Progression verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden (14). Bei Patienten mit Hirnmetastasen ist die iORR zudem ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung bzw. das Auftreten der Symptomatik verzögert werden kann (15). Bei asymptomatischen Patienten kann durch das Ansprechen die Entwicklung von Symptomen verzögert werden. Daher ist die iORR sowohl für Patienten mit asymptomatischen als auch für Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen patientenrelevant.

- Zeit bis zum ZNS-Progress

Die ZNS-Progressionsrate gibt an, bei wie vielen Patienten es im Verlauf der Behandlung zum erstmaligen Auftreten von Hirnmetastasen bzw. zu einem weiteren Wachstum bereits vorhandener Hirnmetastasen kommt. Eine ZNS-Progression ist so lange wie möglich zu verzögern, da sie in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zur Folge hat (5, 28, 29). Sie kann sich in verschiedenen Symptomen wie z.B. Kopfschmerzen, kognitiven Defiziten, Krampfanfällen oder Seh- und Sprachstörungen bzw. deren Verschlechterung manifestieren und sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken (30). Zudem steigt mit einer ZNS-Progression die Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung. Diese ist bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen oder einem schlechten Performance Status indiziert (3). Die damit verbundenen langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität sollten so lange wie möglich hinausgezögert werden (20).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

- Im Vordergrund der Therapie mit Entrectinib steht ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (14). Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu Nebenwirkungen und

Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Aus diesem Grund bewertet die EMA PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (31). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (32). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (33). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt (8). Die Besserung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant (9, 10). Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden (34, 35, 27). Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (36, 7).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der EQ-5D stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des Gesundheitszustandes dar, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung und dem OS ermöglicht (37) und daher in onkologischen Studien zum Einsatz kommt (38). Die persönliche Beurteilung des individuellen Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt (8). Das zur Bewertung des Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. Veränderungen des Gesundheitszustands um 10 Punkte sind als klinisch relevant zu bewerten (39).

3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, IQWiG-Methodenpapier und G-BA-Verfahrensordnung als patientenrelevant (9, 10). Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden (10). Diese Anforderung ist für den QLQ-C30 erfüllt. Das Instrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden (34, 35, 27). Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (7, 36).

4. Verträglichkeit

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand von UE bewertet, die die generelle Verträglichkeit sowie das substanzspezifische Verträglichkeitsprofil von Entrectinib abbilden.

Generelle Verträglichkeit

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad 1/2
- Patienten mit UE Grad 1
- Patienten mit UE Grad 2
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Die Auswertungen der Verträglichkeit nach System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT) nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) finden sich in Anhang 4-G.

Spezifische Verträglichkeit

Die Darstellung ausgewählter UE bezieht sich auf die identifizierten Risiken (vgl. Risk Management Plan, RMP) sowie bekannte Nebenwirkungen von Entrectinib, die das Sicherheitsprofil von Entrectinib beschreiben.

Folgende UE von besonderem Interesse werden dargestellt:

- Kardiale UE (kongestive Herzinsuffizienz, QT-Zeit-Verlängerung)
- Neurologische UE (kognitive Veränderungen, periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie, Ataxie)
- Frakturen
- Sehstörungen

- Hämatologische UE (Neutropenie, Anämie)
- Gewichtszunahme
- Fatigue
- Gastrointestinale UE
- Lungeninfektionen
- Ödeme

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (9, 10, 8).

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die den Patienten belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor und führt zu hohen Ansprechraten mit tiefem sowie langanhaltendem Ansprechen. Entrectinib zeichnet sich durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus und hemmt effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen. Bei der Beurteilung der Verträglichkeit sollte dies, ebenso wie Behandelbarkeit und Reversibilität der UE, berücksichtigt werden.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI dargestellt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden weder Behandlungsarm noch Stratifizierungsfaktoren in das statistische Modell der Punktschätzer einbezogen.

Time-to-Event-Analysen

Für die Time-to-Event (TTE) Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Die binären Endpunkte werden als Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis dargestellt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS werden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (MID) dargestellt. Alle patientenberichteten Endpunkte wurden mit der (oben beschriebenen) TTE Analyse ausgewertet.

Die Ergebnisse der Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten können sich von jenen des Studienberichts der STARTRK-2 unterscheiden: Im CSR wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala verwendet. Aufgrund der möglichen Behandlung der Symptome und dadurch resultierenden fehlenden Bestätigung wird für die Analysen im vorliegenden Dossier die unbestätigte Verschlechterung betrachtet.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil Patienten mit Ereignis dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Es wurden mehrere Studien im Anwendungsgebiet ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC durchgeführt: Neben der im Dossier dargestellten STARTRK-2, einer Phase II-Studie mit Basket-Trial –Design (40), wurden zwei Phase I/Ib-Dosiseskalationsstudien durchgeführt (ALKA-372-001, STARTRK-1) (41). Deren Therapieregime wurden allerdings im Rahmen der Literatur- und Studienregisterrecherche aufgrund ihrer Abweichung von der Zulassungsdosierung ausgeschlossen (Zulassungsdosierung: 600 mg einmal täglich; Dosierung in ALKA-372-001: Titrationsdesign mit Anfangsdosis 100 mg/m² Körperoberfläche, 200 mg/m² Körperoberfläche, 400 mg/m² Körperoberfläche Dosierung in STARTRK-1: Titrationsdesign mit Anfangsdosis 100 mg/m² Körperoberfläche Entrectinib einmal täglich). Da jedoch ein Teil der Patienten in diesen Studien dennoch die korrekte Dosis gemäß Zulassung erhalten hat, werden Daten dieser Patienten zur Vollständigkeit im Anhang 4-G zunächst separat und anschließend gepoolt mit STARTRK-2 dargestellt. Die Methodik des Poolings wird im Rahmen der Ergebnisdarstellung beschrieben (Anhang 4-G). Pädiatrische Patienten sind nicht Teil des Anwendungsgebietes; es wurden jedoch pädiatrische Patienten in die Verträglichkeitsanalysen der Gesamt Safety Evaluable (SE)-Population eingeschlossen. Zur Vollständigkeit werden diese Patienten ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum

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

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

Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der Studie STARTRK-2 wurden Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben.

Um den Einfluss des Bewertungsgremiums auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf die ORR durch den Prüfarzt bewertet wurde.

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ5D VAS) einschätzen zu können wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 mm durchgeführt.

Um den Einfluss des Propensity-Score-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf die Adjustierung durch die Kovariablen verzichtet wurde. Es wurde die identische TTE -Methode zum Endpunkt OS verwendet und durch das Cox-Regressionsmodell ausgewertet, auf dem auch der Vergleich mittels der Propensity Score-Analyse basiert.

Um den Einfluss der Matching adjusted indirect comparison (MAIC)-Methode auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde als Sensitivitätsanalyse das identische Cox-Regressionsmodell ohne die Gewichtung der beschriebenen Kovariablen verwendet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Für die Ableitung eines Zusatznutzens wird auf Subgruppenanalysen verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind.

Aus Vollständigkeitsgründen werden für die folgenden Subgruppen Analysen zu allen Endpunkten in 4G dargestellt:

Tabelle 4-5 Liste der in Anhang 4G dargestellten Subgruppen

Subgruppe	Ausprägung	A priori/post hoc
Geschlecht	Männlich	A priori
	Weiblich	
Alter	18-64	A priori
	65-74	
	>=75	
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	A priori
	Andere	
Geographische Region	Nord- und Südamerika	A priori
	Europa	
	Asien	
ECOG Performance Status	0	A priori
	1	
	2	
Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien	Keine	A priori
	1	
	2 oder mehr	
Vorherige systemische Tumortherapie	Näive	A priori
	Vorbehandelt	
Molekulare Testung	Lokal	A priori
	Zentral	
BICR-bestätigte messbare Erkrankung zu Baseline und erhielt eine Dosis Entrectinib	Ja	A priori
	Nein	
Prüfarzt-bestätigte messbare Beteiligung des ZNS	Ja	Post hoc
	Nein	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

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

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

Da es sich bei der STARTRK-2 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist es nicht möglich einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparators durchzuführen. Daher wurden zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier Vergleiche in Form von Propensity Score-Analysen, MAIC) und naive (ohne jegliche Adjustierung) Vergleiche verwendet.

Für die Endpunkte OS und PFS liegen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib geeignete Daten aus der Flatiron Health-Registerdatenbank und der klinischen Phase II Studie EUCROSS für einen Vergleich vor (siehe 4.3.2.3.1.5).

Die Zuteilung der Patienten in den Vergleichen zur entsprechenden Behandlung bzw. Kohorte erfolgte nicht über Randomisierung. Daher muss geprüft werden, ob relevante Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf den Endpunkt OS haben könnten, zwischen den Kohorten gleich verteilt sind. Imbalancen können potenziell zu einer Verzerrung im Behandlungseffekt führen, so dass Adjustierungen für die relevanten Faktoren notwendig sein können. Anerkannte Modelle dafür sind Propensity-Score-Analysen oder MAIC-Analysen. Hierbei werden zunächst bei beiden Methoden alle Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf den Endpunkt OS haben könnten, also prognostisch sind, identifiziert (sog. Confounder oder Kovariablen).

Propensity-Score-Analysen

Für die Flatiron Health-Kohorte liegen individuelle Patientendaten (IPD) vor. Daher wurde diese Kohorte mithilfe von Propensity Score-Analysen mit der Studienkohorte der STARTRK-2 verglichen. Da individuelle Patientendaten einen höheren Informationsgehalt als aggregierte Daten besitzen, wurde auf die Durchführung einer MAIC-Analyse an dieser Stelle verzichtet.

Der Propensity-Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient der Therapie Entrectinib zugeteilt wird, unter Einbeziehen der identifizierten Kovariablen der Patienten aus der Studie STARTRK-2 und der Flatiron Health-Datenbank. Dieser Propensity-Score wird für jeden Patienten in der STARTRK-2 Studie mittels logistischer Regression und unter Anwendung der Maximum-Likelihood-Schätz-Methode berechnet (42, 43).

Anschließend wird die Studienkohorte der STARTRK-2 nach „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW) gewichtet. Hierbei entsteht eine neue artifizielle Kohorte, die im Vergleich zu der Flatiron Health-Kohorte bezüglich aller identifizierten Kovariablen ausbalanciert ist. So kann bzgl. jeder Kovariable eine gleiche Verteilung zwischen der neuen, nach IPTW-gewichteten Studienkohorte der STARTRK-2 und der Flatiron Health-Kohorte erreicht werden und damit der Einfluss der Confounder minimiert werden (44).

Matching-Adjusted-Indirect-Comparison-Analysen (MAIC)

Da für die Studienkohorte der EUCROSS ausschließlich aggregierte Daten zur Verfügung stehen, war ein Vergleich mittels Propensity Score-Analysen nicht möglich. Aus diesem Grund wurde diese Kohorte mittels MAIC-Analysen mit der Studienkohorte der STARTRK-2 verglichen. Die Studienkohorten der STARTRK-2, die Flatiron-Kohorte und die EUCROSS Studienkohorte sind jeweils Datenquellen verschiedener Herkunft.

Ähnlich wie bei den Propensity-Score-Analysen ist es Ziel der MAIC-Methode, eine Balance zwischen den prognostischen Kovariablen der Studienkohorte der STARTRK-2 (IPD verfügbar) und der Studienkohorte der EUCROSS (nur aggregierte Daten verfügbar) zu erreichen.

Jedem Patienten aus der STARTRK-2 Studie wird ein Gewichtungsfaktor zugeordnet, sodass eine gewichtete Kohorte entsteht, die zur Studienkohorte der EUCROSS bezüglich aller Kovariablen ausbalanciert ist. Im Unterschied zur Propensity-Score-Analyse erfolgt die Gewichtung mittels logistischer Regression unter Anwendung der Momentenmethode, da für die Studienkohorte der EUCROSS nur aggregierte Daten zur Verfügung stehen (45).

Um die oben genannten Vergleiche durchzuführen, wird anschließend die durch Propensity-Score-Analyse gewichtete Kohorte für den Vergleich mit der Flatiron Health-Kohorte und die durch MAIC-gewichtete Kohorte für den Vergleich mit der Studienkohorte der EUCROSS verwendet (46).

Durch die Adjustierung mittels Propensity-Score bzw. MAIC sind die identifizierten Kovariablen balanciert, so dass eine Schätzung des Effektes mit reduzierter Verzerrung zu erwarten ist. Im Gegensatz zur Randomisierung kann mit Hilfe der beiden Methoden nur bezüglich Confoundern balanciert werden, die sowohl bekannt sind als auch vollständig erhoben wurden. Somit besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass Effektschätzer durch unbekannte Confounder verzerrt sind. Bei den Propensity-Score-Analysen enthalten zudem die neuen Kohorten teilweise mehrere identische Patienten, die keine neuen Daten gegenüber der ursprünglichen Kohorte einbringen. Insofern besteht in IPTW-gewichteten Kohorten ein geringerer Informationsgehalt gegenüber einer RCT-Kohorte mit gleicher Fallzahl. Eine Modellierung mit Propensity-Scores kann daher nicht als gleichwertig zu einer Randomisierung erachtet werden und geringe Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden.

Bei den MAIC-Analysen stehen für die Kontroll-Kohorte nur aggregierte Daten zur Verfügung. Da individuelle Patientendaten einen höheren Informationsgehalt haben als aggregierte Daten, enthält der Vergleich unter Verwendung der MAIC-Methode ein höheres Verzerrungspotential verglichen mit der Propensity-Score Methode. Daher kann in der Methode des MAIC ebenfalls keine Gleichwertigkeit zu einer Randomisierung erreicht werden und somit können mögliche Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden.

Im Falle großer Effekte können die Ergebnisse solcher Vergleiche jedoch für die Herleitung eines Zusatznutzens verwendet werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 24.06.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

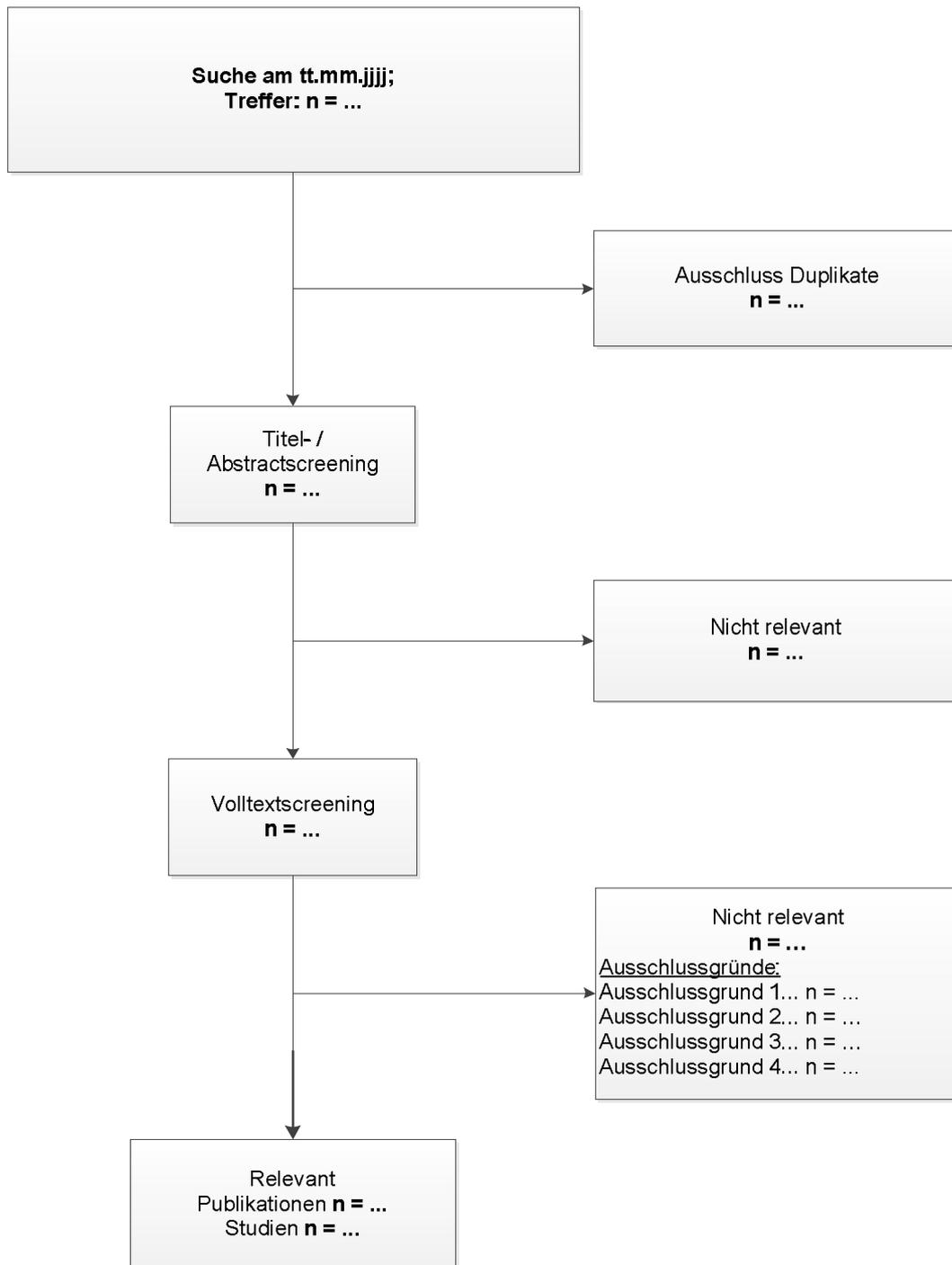


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

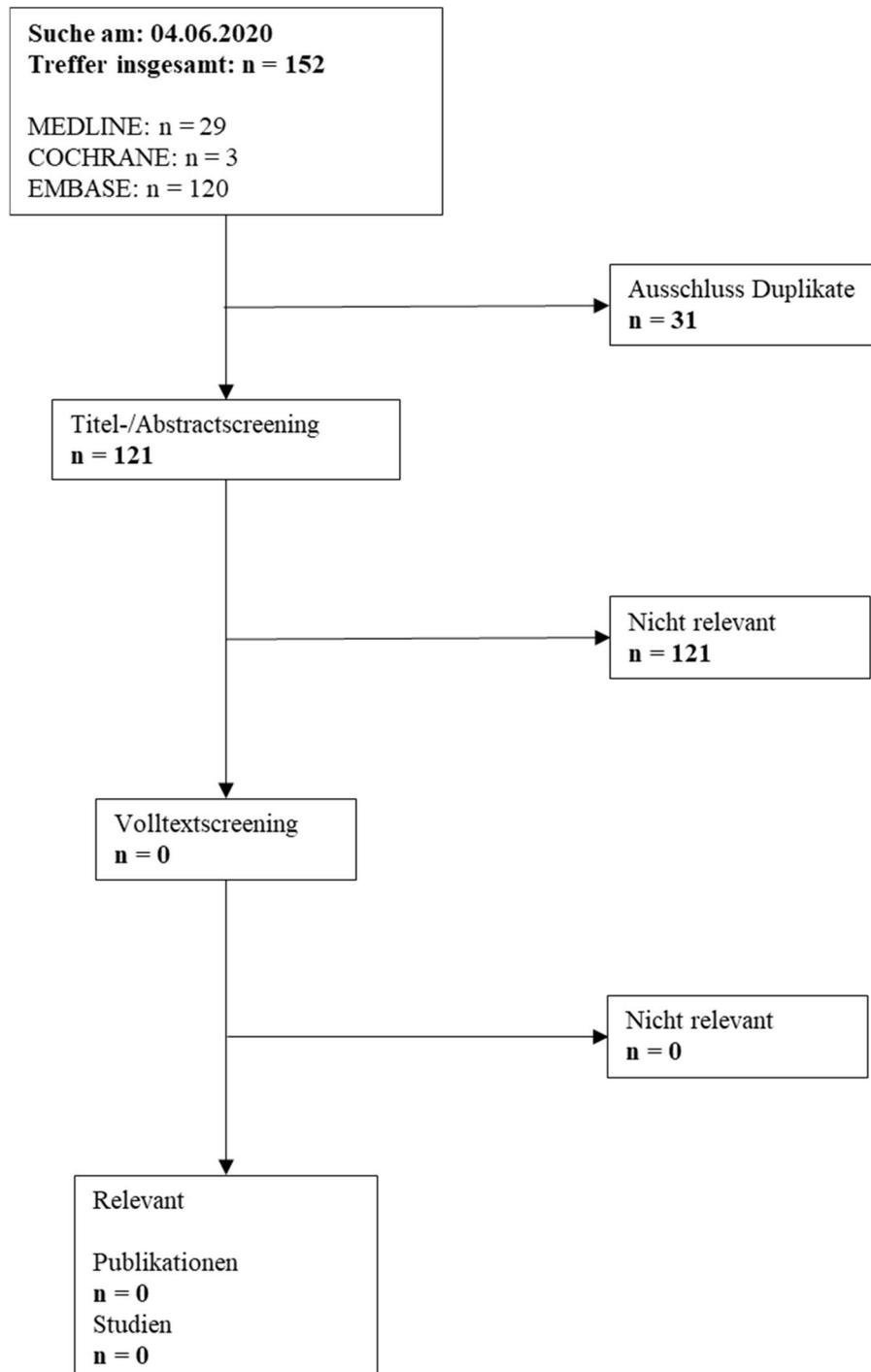


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib wurde am 04.06.2020 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 152 Treffer identifiziert, davon 29 in MEDLINE, 3 in COCHRANE und 120 in EMBASE. Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 121 Treffer zur Vorselektion anhand der Bewertung von Titel und Abstract. Im Rahmen der Vorselektion wurden 121 Treffer von beiden Reviewern ausgeschlossen. Es wurden keine Treffer im Volltext bewertet (siehe Abbildung 4-2) und keine Literaturstellen als relevant erachtet (siehe Anhang 4-C). Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

In der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT wurde deutlich, dass keine vergleichenden Studien mit der für das Anwendungsgebiet bestimmten ZVT existieren. Daher wurde auf die Suche nach Studien für Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und auf die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien verzichtet. Stattdessen wurde im Rahmen weiterer Untersuchungen eine Recherche nach einarmigen Studien der Weiteren Untersuchungen durchgeführt (siehe 4.3.2.3.1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 08.06.2020

Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data-Suchportal der EMA sowie in dem AMIS: Nicht zutreffend, da keine RCT identifiziert wurden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 24.06.2020

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamt mortalität						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine RCT identifiziert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
STARTRK-2	ja	ja	laufend	laufend	Entrectinib 600 mg einmal täglich
ALKA-372-001	ja	ja	laufend	laufend	Titrationdesign mit Anfangsdosis Schema A 100 mg/m ² , Schema B: 200 mg/m ² ; Schema C: 400 mg/m ²
STARTRK-1	ja	ja	laufend	laufend	Titrationdesign mit Anfangsdosis 100 mg/m ² Entrectinib einmal täglich
STARTRK-NG	ja	ja	laufend	laufend	Titrationdesign mit Anfangsdosis 250 mg/m ² , 400 mg/m ² , 550 mg/m ² , 750 mg/m ² Entrectinib einmal täglich
WO40977	ja	ja	laufend	laufend	Entrectinib 600 mg einmal täglich Crizotinib zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich)
JPRN-UMIN000039529	nein	ja	laufend	laufend	Entrectinib 600 mg einmal täglich
B-FAST	nein	ja	laufend	laufend	Cohorte D (ROS1+ NSCLC): Entrectinib 600 mg einmal täglich andere Cohorten: beinhalten andere Biomarker

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen aus Tabelle 4-30 ist der 24.06.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALKA-372-001	Intervention nicht zulassungskonform: Titrationsdesign auf Basis der Körperoberfläche
STARTRK-1	Intervention nicht zulassungskonform: Titrationsdesign auf Basis der Körperoberfläche
STARTRK-NG	Population außerhalb des Anwendungsgebiets; Intervention nicht zulassungskonform: Titrationsdesign auf Basis der Körperoberfläche
JPRN-UMIN000039529	Laufende Studie ohne Ergebnisse
B-FAST	Laufende Studie ohne Ergebnisse

Die bestmögliche klinische Evidenz zu Entrectinib stammt aus der einarmigen Phase II-Studie STARTRK-2 mit Basket-Trial-Design und der WO40977 - dem Vergleich zwischen individuellen Entrectinib- und Crizotinib-Patientendaten. Zur Ableitung des Zusatznutzen werden beide Studien herangezogen.

Die Phase I/Ib-Dosiseskalationsstudien STARTRK-NG, ALKA-372-001 sowie STARTRK-1 werden als ergänzende Evidenz in Anhang 4-G darstellt und werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

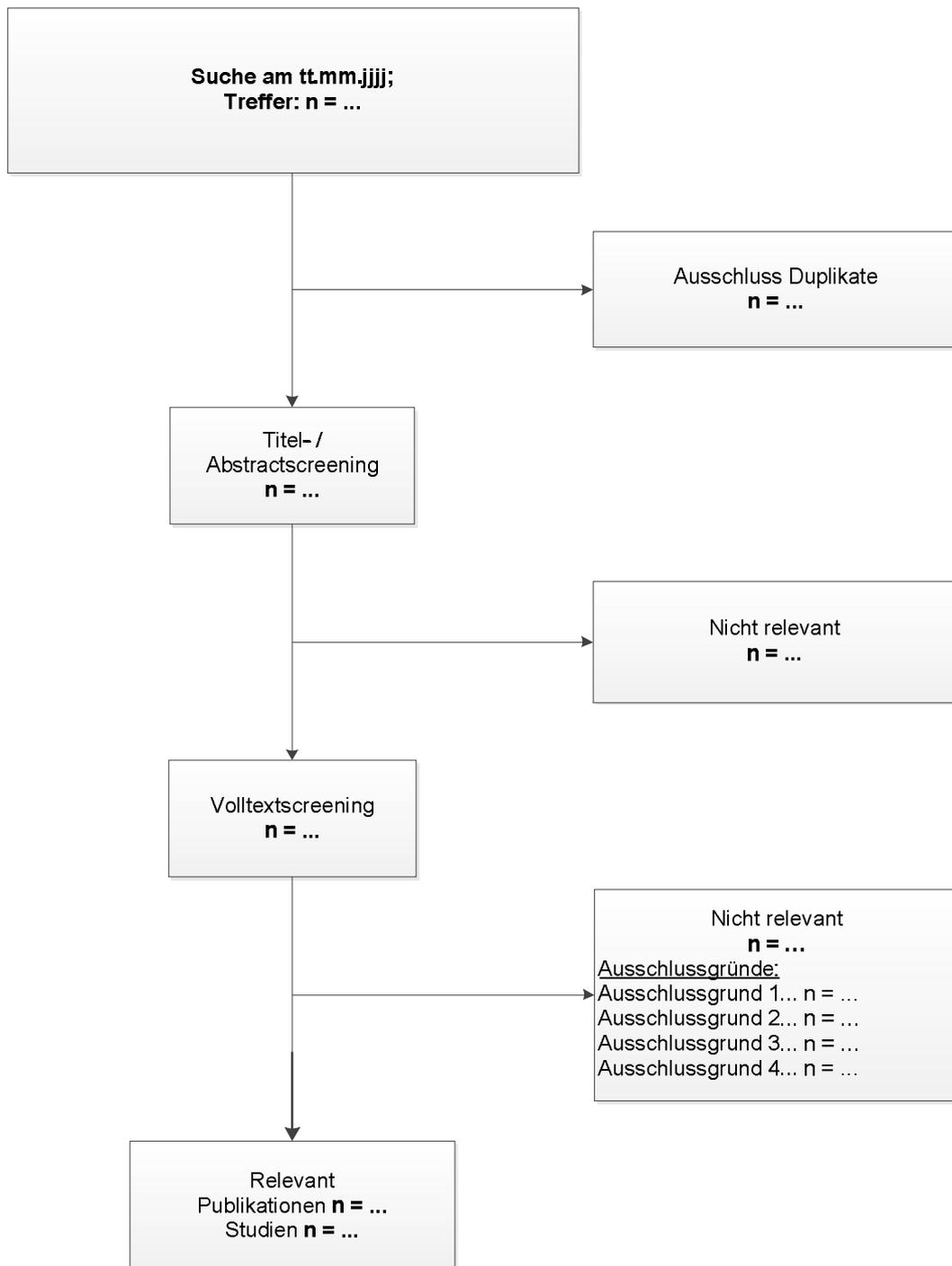


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïves NSCLC)

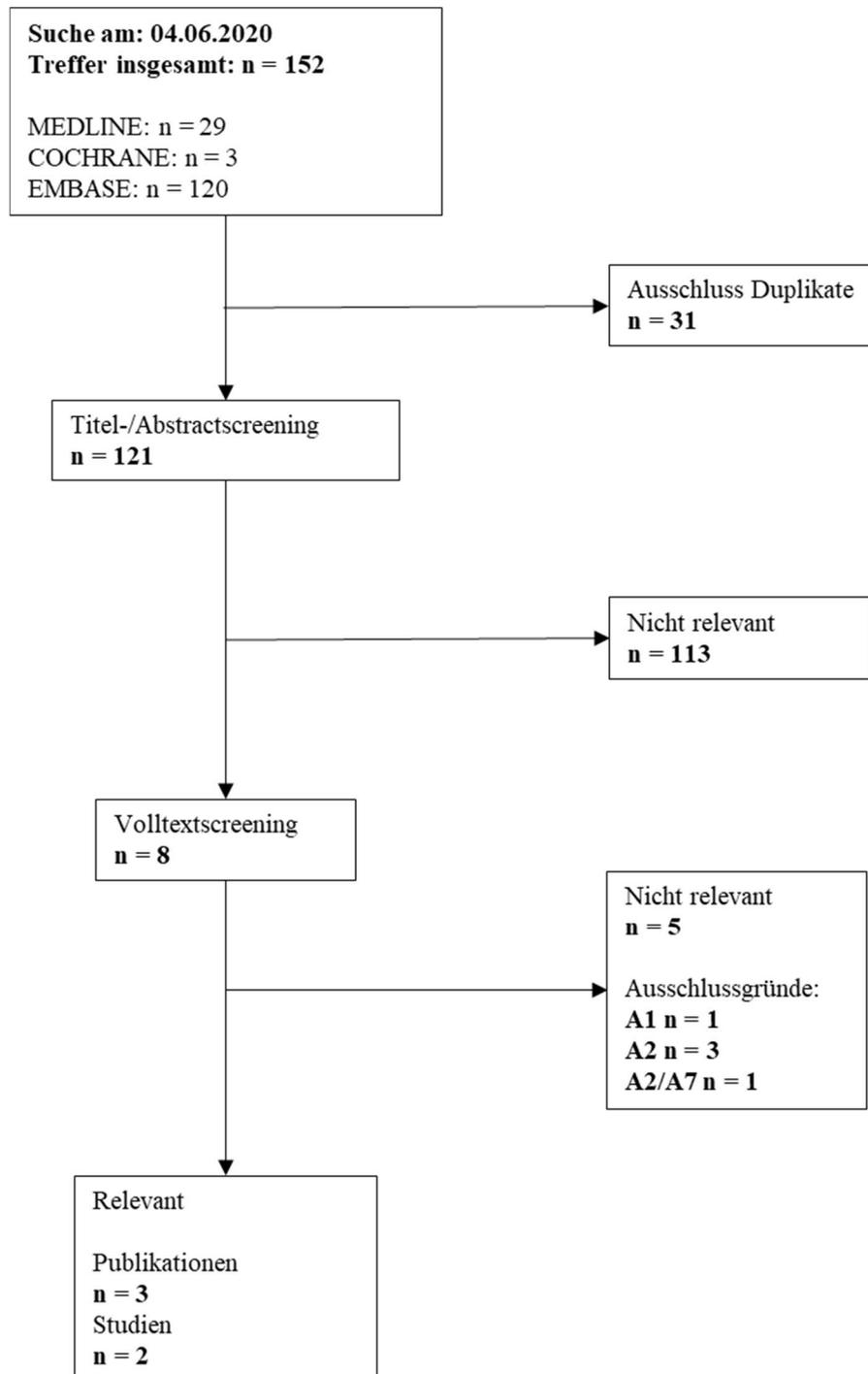


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib wurde am 04.06.2020 in MEDLINE, EMBASE sowie in

der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 152 Treffer identifiziert, davon 29 in MEDLINE, 3 in Cochrane und 120 in EMBASE. Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 121 Treffer zur Vorselektion anhand der Bewertung von Titel und Abstract gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Im Rahmen der Vorselektion wurden 113 Treffer von beiden Reviewern ausgeschlossen. Es wurden 8 Treffer im Volltext bewertet (siehe Abbildung 4-5). Davon wurden 5 ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Es wurden drei Literaturstellen im Rahmen der Bewertung der Volltexte als relevant erachtet. Dabei handelt es sich um einen Konferenzabstract zur Studie STARTRK-2 (47) sowie 2 Konferenzabstracts zu WO40977 (48, 49).

Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïves NSCLC)

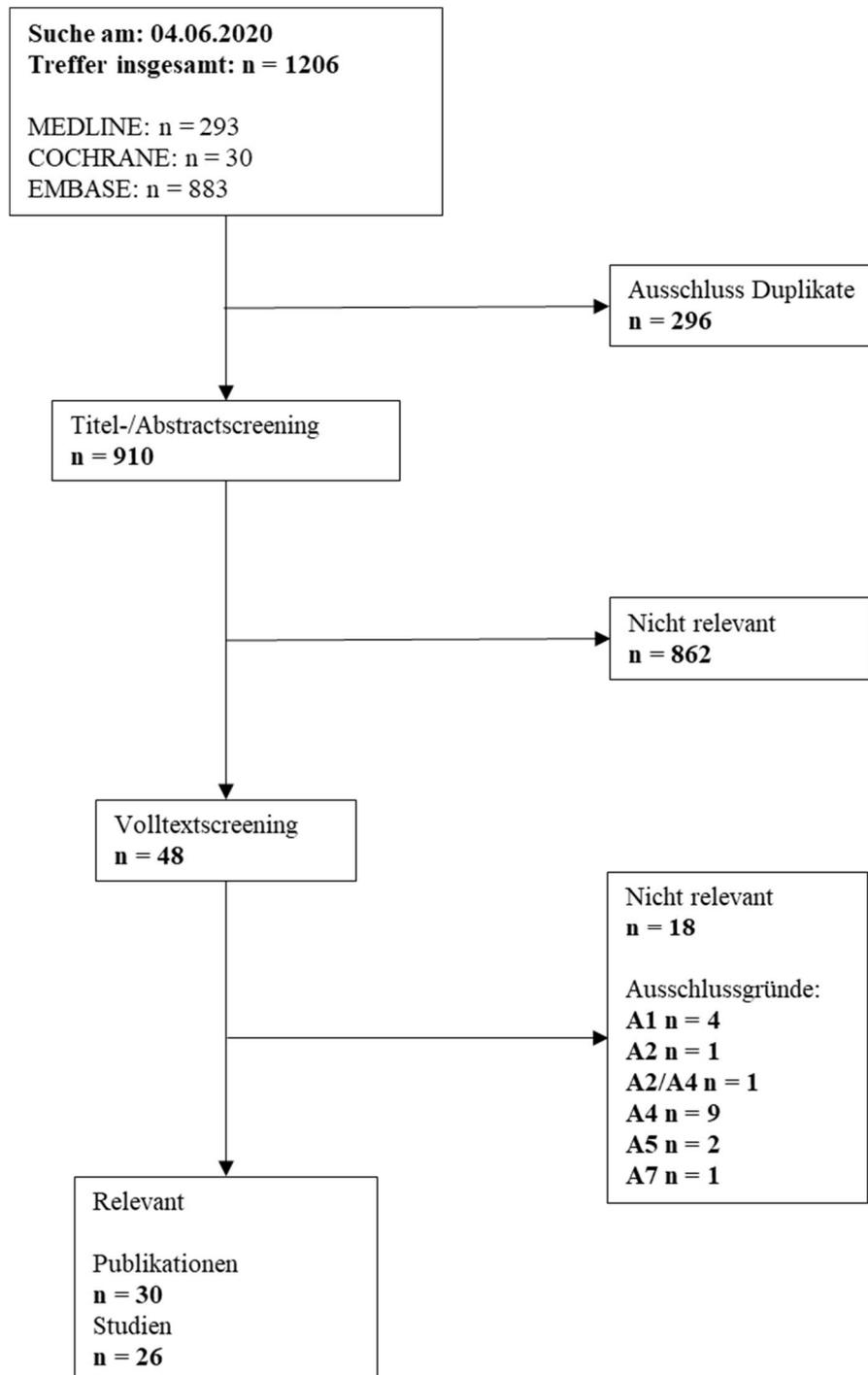


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib wurde am 04.06.2020 in MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 1206 Treffer identifiziert, davon 293 in MEDLINE, 30 in Cochrane und 883 in EMBASE. Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 910 Treffer zur Vorselektion anhand der Bewertung von Titel und Abstract gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Im Rahmen der Vorselektion wurden 862 Treffer

von beiden Reviewern ausgeschlossen. Es wurden 48 Treffer im Volltext bewertet (

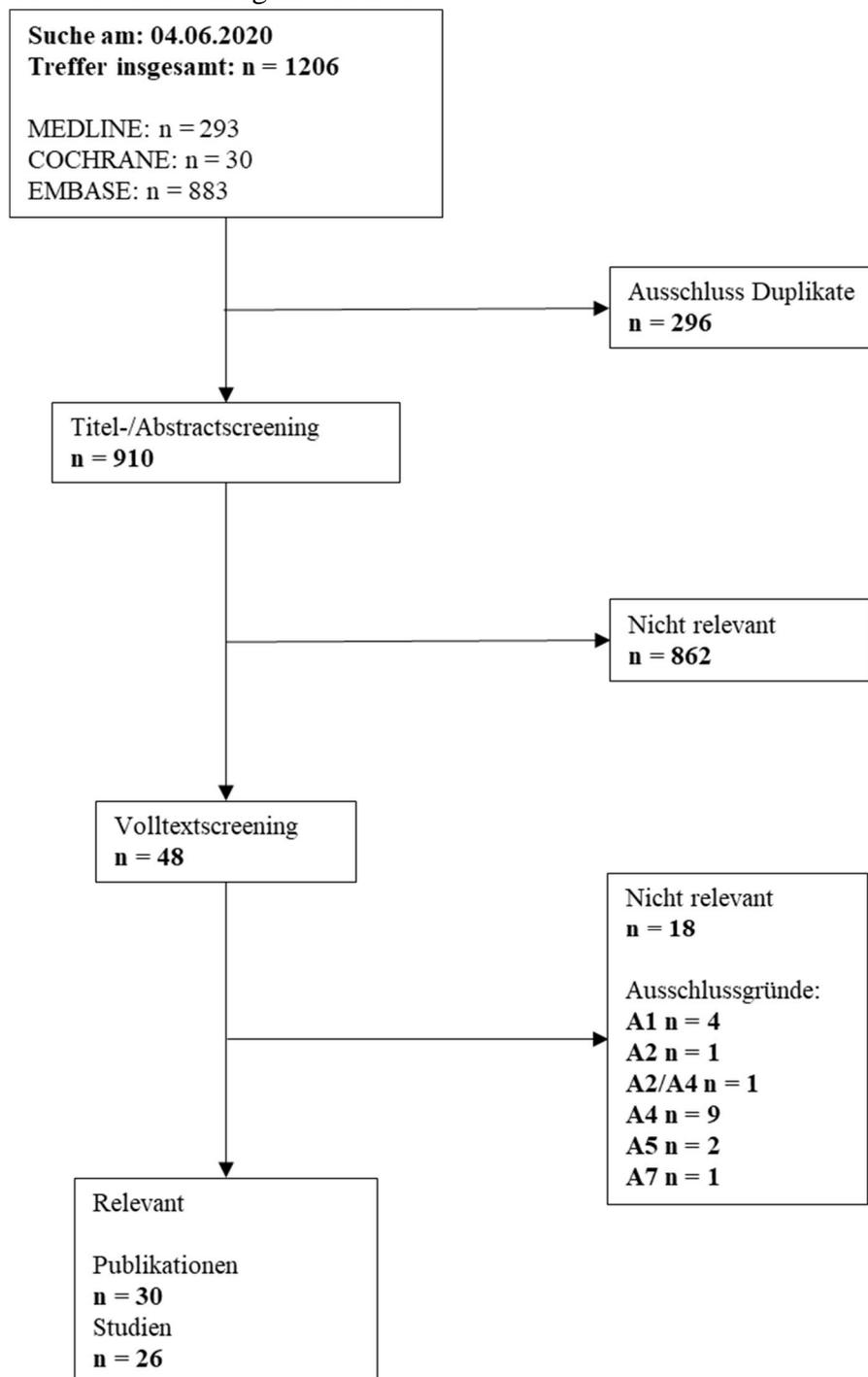


Abbildung 4-6). Davon wurden 18 ausgeschlossen (Anhang 4-C). Es wurden 30 Literaturstelle im Rahmen der Bewertung des Volltextes als relevant erachtet. Dabei handelt es sich um die Vollpublikationen zu PROFILE1001 (50–52), ACSÉ (53), EUCROSS (11, 54), EUROS (55), METROS (56) sowie der asiatischen Phase II Studie NCT01945021 (57) und weiterer retrospektiver asiatischer Studien (18, 58–75). Zu WO40977 wurden 2 Konferenzabstracts identifiziert (48, 49).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ACSÉ (Crizotinib)	ClinicalTrials.gov (76) ICTRP (77, 78) EU-CTR (79)	nein	ja	Laufend
EUCROSS (Crizotinib)	ClinicalTrials.gov (80) ICTRP (81–83) EU-CTR (84)	nein	ja	Laufend
METROS (Crizotinib)	ClinicalTrials.gov (85) ICTRP (86, 87) EU-CTR (88)	nein	ja	Laufend
NCT01945021 (Crizotinib)	ClinicalTrials.gov (89) ICTRP (90) EU-CTR	nein	ja	Abgeschlossen
Profile1001 (Crizotinib)	ClinicalTrials.gov (91) ICTRP (92)	nein	ja	Laufend
STARTRK-2 (Entrectinib)	ClinicalTrials.gov (93) ICTRP (94) EU-CTR (95)	ja	ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand 08.06.2020.

Bei der Suche nach Ergebnisberichten am 24.06.2020 in AMIS wurden keine relevanten Einträge identifiziert. Bei der Suche im Clinical Data Suchportal der EMA am 24.04.2020 wurden Ergebnisberichte zu Profile1001 gefunden.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT

Studie	Relevante Quelle ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Profile1001	(96)	nein	ja	ja
NCT01945021/ Wu 2018	(96)	nein	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA

Die Webseite des G-BA wurde zu Entrectinib durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

Die Webseite des G-BA wurde am 24.06.2020 zur ZVT Crizotinib im Anwendungsgebiet ROS1+ NSCLC durchsucht. Diese Recherche identifizierte die Studie Profile 1001 und NCT0194502/Wu 2018 (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-261) (96).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 24.06.2020

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT

Studie (untersuchtes Arzneimittel)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Retrospektive Studien						
EUROS1 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (55)
Song 2017 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (58)
Gao 2016 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (59)
Zhang 2017 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (60)
Zhu 2019 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (61)
Liu 2019 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (62)
Zeng 2018 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (63)

Studie (unter-suchtes Arzneimittel)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Xu 2020 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (72)
He 2019 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (64)
Masuda 2019 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (73)
Li 2018 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (65)
Zhang 2016 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (66)
Liu 2018 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (67)
Shen 2020 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (74)
Zhang 2019 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (68)
Mehta 2020 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (75)
Gainor 2017 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (69)
Joshi 2019 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (70)
Noronha 2017 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (71)
Patil 2018 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	nein	Ja (18)
Phase I						
Profile1001 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	ja (91, 92)	ja (50–52)
Phase II						
AcSé (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	ja (76–79)	Ja (53)
EUCROSS (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	ja (80–84)	ja (11, 54)
NCT0194502 (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	ja (89, 90)	ja (57)
METROS	nein	nein	ja	nein	ja (85–88)	ja (56)

Studie (untersuchtes Arzneimittel)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
(Crizotinib)						
STARTRK-2 (Entrectinib)	ja	ja	nein	ja (40)	ja (93–95)	ja (47)
WO40977 (Crizotinib vs. Entrectinib)	ja	ja	nein	ja (97)	nein	ja (48, 49)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nach der Identifikation potenziell relevanter Studien wurde bei diesen untersucht, ob sie sich die identifizierten Studien für einen Vergleich gegenüber der STARTRK-2 eignen.

Die Analyse der Studien zeigte für einen Großteil eine Abweichung bezüglich wichtiger klinischer Charakteristika und prognostischer Faktoren, die sie für einen Vergleich ungeeignet machen.

Klinische Charakteristika, die durch ihre Eigenschaft als Effektmodifikator eine starke Heterogenität zur STARTRK-2 bewirken:

Rein-asiatische Populationen: Ethnizität ist ein wichtiges und komplexes Merkmal, das bei der Konzeption und Durchführung einer globalen klinischen Studie berücksichtigt werden muss, da Sicherheit, Verträglichkeit und Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten variieren können (98, 99). Ein Vergleich mit Studien, die ausschließlich Patienten einer anderen Ethnizität enthalten, ist daher nicht aussagekräftig für den deutschen Versorgungsalltag

Populationen ausschließlich mit weiteren Treiber-Mutationen: Tumore mit ROS1-Fusion weisen extrem selten weitere Treibermutationen auf. Der Einfluss von zwei gleichzeitigen Treibermutationen auf den Behandlungseffekt ist unbekannt und könnte in einer überrepräsentierten Population zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse führen (100, 101).

Populationen ohne Angabe von Hirnmetastasen: Besonders ROS1+ NSCLC-Patienten weisen bei Erstdiagnose und im Behandlungsverlauf häufig Hirnmetastasen

auf (bis zu 36 – 48 %) (5, 18). Patienten mit Hirnmetastasen sprechen im Allgemeinen schlechter auf systemische Therapie an (102) und zeigen eine schlechtere Prognose beim Ansprechen und OS (4). Bei Nicht-Darstellung des Anteils an Patienten mit Hirnmetastasen kann es sich um eine unterrepräsentierte Population handeln. Die betroffenen Studien wurden daher ausgeschlossen.

Andere Studien, wie die EUROS1/Mazières 2015 waren ungeeignet, da sie keine Daten zum OS präsentierten.

Tabelle 4-35: Studien des Studienpools, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung/Erstautor der Publikation Jahr (untersuchtes Arzneimittel)	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EUROS1/Mazières 2015 (Crizotinib)	Keine Daten zum OS
Song 2017 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Gao 2016 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Zhang 2017 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Zhu 2019 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Liu 2019 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Zeng 2018 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Xu 2020 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
He 2019 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Masuda 2020 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Li 2018 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Zhang 2016 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Liu 2018 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Shen 2020 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Zhang 2019 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Mehta 2020 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Gainor 2017 (Crizotinib)	Keine Angaben zur Verträglichkeit
Joshi 2019 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Noronha 2017 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
Patil 2018 (Crizotinib)	Keine Daten zum OS oder Verträglichkeit
Profile1001/Shaw 2019 (Crizotinib)	Keine Angabe des Anteils von Hirnmetastasen
ACSÉ (Crizotinib)	29 % der Patienten sind mit EGFR-Inhibitoren vorbehandelt
NCT0194502/Wu 2018 (Crizotinib)	Rein-asiatische Population
METROS (Crizotinib)	Die ROS1-Patienten sind nur mit FISH getestet und nicht mittels Sequenzierung bestätigt.

Von den 27 identifizierten Studien konnten nur drei Studien für einen möglichen Vergleich ausgewählt werden.

Tabelle 4-36: relevanter Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel/ZVT

Studie (untersuchtes Arzneimittel)	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Phase II						
EUCROSS (Crizotinib)	nein	nein	ja	nein	ja (80–84)	ja (11, 54)
STARTRK-2 (Entrectinib)	ja	ja	nein	ja (40)	ja (93–95)	ja (47)
WO40977 (Crizotinib vs. Entrectinib)	ja	ja	nein	ja (97)	nein	ja (48, 49)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die bestmögliche klinische Evidenz zu Entrectinib stammt aus der einarmigen Studie STARTRK-2 und dem Vergleich gegenüber Crizotinib auf Basis patientenindividueller Daten. Der Vergleich gegenüber den EUCROSS-Daten wird zur Vollständigkeit in 4.3.2.3.3 dargestellt. Da individuelle Patientendaten einen höheren Informationsgehalt haben als aggregierte Daten, enthält der Vergleich unter Verwendung der MAIC-Methode ein höheres Verzerrungspotential verglichen mit der Propensity-Score Methode.

Die Phase I/Ib/II-Dosis-Eskalationsstudien ALKA-372-001, STARTRK-1 sowie STARTRK-NG werden zur Vollständigkeit in Anhang 4-G darstellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
STARTRK-2	offene, multizentrische, globale Phase 2- Basket-Studie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK- Genumlagerungen aufweisen	Kontinuierliche tägliche, orale Gabe von 600 mg Entrectinib einmal täglich in wiederholten 4- wöchigen Zyklen	Datum First-patient in: 19.11. 2015 Datenschnitte: NDA: ECOD: 30.11.2017 CCOD: 31.05.2018 ROS1-EMA- Wirksamkeit: ECOD: 30.11.2017 CCOD: 01.05.2019	84 Zentren in 15 Länder weltweit: Australien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Großbritannien und USA 11/2015 - noch laufend (ohne Patienteneinschluss für ROS1+ NSCLC)	Primärziel: • Bestimmung der ORR Sekundäre Ziele: • Bestimmung der DOR, der Ansprechzeit (TTR) und des klinischen Nutzens (CBR) Zur Bestimmung der intrakraniellen Tumorantwort und das ZNS- Progressionsfreie Überleben bei Patienten mit messbarer ZNS- Erkrankung bei Studienbeginn • Abschätzung des PFS und des OS • Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit

	<ul style="list-style-type: none">• Beurteilung der Populationspharmakokinetik (PK) und Untersuchung der Korrelationen zwischen PK, Ansprechen und / oder Sicherheitsergebnissen• Bewertung der Wirkung von Entrectinib auf die ventrikuläre Repolarisation• Beurteilung der behandlungsbedingten Symptome und des allgemeinen Gesundheitszustands anhand validierter Instrumente für Patientenberichtete Ergebnisse (PRO)
<p>CCOD: Clinical cut-off date; ECOD: Enrollment cut-off date; NDA: New drug approval</p>	

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
STARTRK-2	600 mg einmal täglich in einem wiederholten 4- Wochen-Zyklus oral	Nicht zutreffend

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen der ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NCSLC-Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

STARTRK-2 ROS1 EE		
Datenschnitt	NDA	ROS1-D194-EMA-Wirksamkeit
N	37	145
Geschlecht, n (%)		
Männlich	14 (37,8 %)	52 (35,9 %)
Weiblich	23 (62,2 %)	93 (64,1 %)
Alter (Jahre)		
Mittelwert	53,3	54,8
SD	11,5	12,6
Median	53	54
Q1, Q3	46,00; 61,00	46,0; 64,0
Min, Max	28; 73	20,86
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
18 – 64	29 (78,4 %)	109 (75,2 %)
≥ 65 – 74	8(21,6 %)	36 (24,8 %)
Geografische Region, n (%)		
Nord- und Südamerika	12 (32,4 %)	40 (27,6 %)
Europa	10 (27,0)	34 (23,4 %)
Asien	15 (40,5 %)	71 (49,0 %)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Weiß	20 (54,1 %)	60 (41,4 %)
Asiatisch	14 (37,8 %)	68 (46,9 %)
Schwarz	3 (8,1 %)	7 (4,8 %)
Andere		2 (1,4 %)
Unbekannt	0	8 (5,5 %)
Baseline BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	26,77 (4,98)	25,38 (5,04)
Median	25,65	24,35
Q1,Q3	23,32; 30,31	22,23; 27,39
Min, Max	17,8; 39,2	15,5; 45,7

Hat der Patient eine Vorgeschichte als Raucher?, n (%)		
Derzeitiger/Ehem. Raucher	18 (48,6 %)	56 (38,6 %)
Nie-Raucher	19 (51,4 %)	89 (61,4 %)
ECOG Performance Status		
0	15 (40,5 %)	61 (42,1 %)
1	17 (45,9 %)	69 (47,6 %)
2	5 (13,5 %)	15 (10,3 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Stadium der Erkrankung bei Studienbeginn, n (%)		
Lokal fortgeschritten	1 (2,7%)	3 (2,1%)
Metastatische Krankheit	36 (97,3%)	142 (97,9%)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	35 (94,6 %)	142 (97,9 %)
Bronchioloalveolarkarzinom	1 (2,7 %)	1 (1,3 %)
Karzinome mit pleomorphischen, sarkomatoiden, oder sarkomatösen Elementen	1 (2,7 %)	1 (1,3 %)
Unbenannt	0	1 (1,3 %)
ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn		
ja	18 (48,6 %)	42 (29,0 %)
nein	19 (51,4 %)	103 (71,0 %)
Anzahl der vorherigen systemischen Tumorthérapien		
Keine	14 (37,8 %)	62 (42,8 %)
1	2 (5,4 %)	4 (2,8 %)
2 oder mehr	21 (62,2 %)	79 (54,5 %)
Vorherige ZNS-Strahlentherapie		
ja	13 (35,1 %)	27 (18,6 %)
nein	5 (13,5 %)	21 (14,5 %)
keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn	19 (51,4 %)	97 (66,9 %)
<p>ROS1 EE: ROS1+ ROS1-Inhibitor-natives NSCLC, ROS1-Inhibitor-naive Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1 zu Studienbeginn mit ≥ 12 Monaten Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens. (siehe Tabelle 4-40)</p> <p>Datenschnitte (siehe auch Tabelle 4-41): NDA (New drug approval): Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 01.05.2019</p>		

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

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die bestmögliche klinische Evidenz zu Entrectinib stammt aus der Basket-Studie STARTRK-2. Die Phase I/II-Dosiseskalationsstudien ALKA-372-001, STARTRK-1 sowie STARTRK-NG werden zur Vollständigkeit im Anhang 4-G dargestellt.

Bis auf ausgewiesene Ausnahmen wird im Folgenden nur auf STARTRK-2 eingegangen.

Zum Vergleich von Entrectinib mit der ZVT Crizotinib bei Patienten mit ROS1+ NSCLC werden außerdem Daten aus der amerikanischen Patienten-Datenbank (Flatiron Health-Datenbank, WO40977) sowie aus der EUCROSS, einer prospektiven Phase II-Studie, herangezogen.

STARTRK-2

STARTRK-2 ist eine offene, multizentrische, internationale Phase II-Basket-Studie mit Entrectinib zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren, die eine NTRK1/2/3-, ROS1- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Genumlagerung (Fusion) aufweisen. Die Patientenpopulations-Baskets enthalten die folgenden Sub-Baskets:

- ROS1-positives NSCLC
- ROS1-positives NSCLC mit ZNS-Progress nach Crizotinib
- ROS1-positive, nicht-NSCLC-solide Tumoren

Im Folgenden werden nur Informationen zur Zielpopulation der **ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC**-Patienten dargestellt.

Patienten, die für die primären Endpunkte der Studie nicht auswertbar sind (z. B. nicht messbare Erkrankung, gleichzeitig auftretende Mutationen usw.), werden in einen „nicht auswertbar“ Basket aufgenommen (vgl. Abbildung 4-122). Für die Bewertung der Sicherheit werden diese Patienten mitberücksichtigt (Gesamt SE-Population).

Auf Grundlage der klinischen Phase I-Studien bei Erwachsenen (ALKA-372-001 und STARTRK-1), wird in STARTRK-2 Entrectinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema mit einer Dosis von 600 mg einmal täglich in einem wiederholten 4-Wochen-Zyklus oral verabreicht.

Die Aufnahme von Patienten in STARTRK-2 erfolgt in zwei Schritten mit zwei separaten Einverständniserklärungen: Zunächst stimmen alle potenziellen Patienten einer molekularen Untersuchung ihres Tumorgewebes zu (Formular für die Einwilligung zur molekularen Untersuchung). Patienten mit Tumoren, die eine ROS1, NTRK1/2/3 und ALK -Genumlagerung aufweisen, gehen in die zweite Phase des Registrierungsprozesses über, die aus einem zweiten

Einverständniserklärung für das Screening für die klinische Studie besteht (Einverständniserklärung für klinische Studien). Die beiden Zustimmungsprozesse sind voneinander unabhängig.

Aufgenommene Patienten werden bestimmten Baskets zugeordnet. Abhängig von den einzelnen Patientengruppen ist eine vorherige systemische Behandlung zulässig. Prinzipiell ist eine Vortherapie mit ROS1-Inhibitoren bei Patienten mit ROS1+ Tumoren nicht zulässig. Die einzige Ausnahme bilden Patienten mit ROS1-fusionspositivem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt worden sind und ausschließlich im ZNS progredient wurden.

Die Patienten werden im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit gemäß dem unten beschriebenen Bewertungsschema überwacht und bleiben in der Studienbehandlung, bis der radiologische Krankheitsprogress gemäß BICR, die Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität oder der Widerruf der Einwilligung dokumentiert werden. Patienten können nach dem Fortschreiten der Erkrankung (BICR-bestätigt) nach Zustimmung des Sponsors mit Entrectinib weiterbehandelt werden, wenn dies nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin klinischen Nutzen bringt.

Patienten, die die Studienbehandlung abbrechen, werden in der Nachbeobachtungsperiode zum Überleben weiterverfolgt und bleiben bis zum Tod, „Lost to follow-up“ oder dem Widerruf der Einverständniserklärung in der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt.

Das Studienende ist in allen teilnehmenden Ländern als der Zeitpunkt definiert, zu dem der sekundäre Endpunkt OS erreicht worden ist.

Um die Eignung für die Registrierung und die Zuordnung zu einem bestimmten Basket zu bestimmen, werden die Patienten im CAP/CLIA-Labor von Ignyta in San Diego, Kalifornien, USA, auf Genumlagerungen untersucht. Alternativ werden lokale Tests mit jeder nukleinsäurebasierten diagnostischen Testmethode akzeptiert, die auf einer direkten Bewertung von Genumlagerungen beruhen und von einem CLIA-zertifizierten oder gleichwertig akkreditierten diagnostischen Labor durchgeführt werden.

Die Sicherheit wird durch Überwachung UE, klinische Labortests (Hämatologie, Biochemie, Gerinnung, Lipid-Panel und Urinanalyse) und Arztbesuche, einschließlich körperlicher Untersuchung, Augenuntersuchung, Vitalfunktionen und EKGs, beurteilt.

Bei NSCLC-Patienten werden Tumoruntersuchungen (Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie [MRT]) von Brust, Bauch und Gehirn am Ende von Zyklus 1 und alle 8 Wochen danach durchgeführt. Alle CT- und MRT-Scans werden im Rahmen eines BICR unter Verwendung der Bewertungskriterien für Ansprechen bei soliden Tumoren (RECIST v1.1) und der Bewertung des Ansprechens den Kriterien des Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) für primäre ZNS-Tumore ausgewertet.

Primärer Endpunkt

- Bestimmung der ORR von Entrectinib gemäß BICR.

Sekundäre Endpunkte

- Bestimmung der DOR von Entrectinib gemäß BICR
- Bestimmung der iORR und der Zeit bis zum ZNS-Progress (ZNS-PFS) bei Patienten mit messbarer ZNS-Erkrankung zu Studienbeginn, wie vom BICR beurteilt
- Bestimmung des PFS und des OS
- Bewertung der Verträglichkeit von Entrectinib
- Beurteilung der behandlungsbedingten Symptome und des allgemeinen Gesundheitszustands anhand validierter Instrumente der vom Patienten berichteten Ergebnisse

Studienpopulation

Die Patienten wurden an 84 Prüfstellen in 15 Ländern weltweit (Australien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Hongkong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Großbritannien, USA) rekrutiert.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden innerhalb von STARTRK-2 und gepoolt mit einzelnen Patienten aus den Phase 1-Studien STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG ausgewertet und werden wie in Tabelle 4-40 beschrieben im Dossier dargestellt. Die für die Bewertung relevanten Populationen werden im Ergebnisteil unter 4.3.2.3.3 dargestellt. Die gepoolten Populationen (mit den in der Fragestellung ausgeschlossenen Phase I-Patienten) werden zur Vollständigkeit in Anhang 4-G dargestellt. ROS1 EE gilt als relevanteste Wirksamkeits-Analysepopulation, da in der STARTRK-2 zu Beginn die zulassungskonforme Dosis verabreicht wurde und alle patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden. ROS1 SE gilt als relevanteste Verträglichkeits-Analysepopulation da hier alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naive Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, enthalten sind.

Tabelle 4-40: Analysepopulationen innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase 1-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung der Analysepopulation	Patienten aus folgenden Studien	Beschreibung der Analysepopulation	Analysierte Endpunkte	Darstellung im Dossier
ROS1 EE	STARTRK-2	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC, ROS1-Inhibitor-naive Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1 nach BICR zu Studienbeginn mit ≥ 12 Monaten Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens.	Wirksamkeit	4.3.2.3.3
ROS1 EE-ZNS-RECIST		ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC, ROS1-Inhibitor-naive Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß ZNS-RECIST v1.1 nach BICR zu Studienbeginn mit ≥ 12 Monaten Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens.		4.3.2.3.3.2
Gepoolte ROS1 EE	STARTRK-2 plus einzelne Patienten aus STARTRK-1, ALKA-372-001	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC, ROS1-Inhibitor-naive Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ZNS-RECIST, je nachdem welche Kriterien anwendbar sind, zu Studienbeginn mit ≥ 12 Monaten Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens.	Wirksamkeit	Anhang 4-G
ROS1 SE	STARTRK-2	ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben	Verträglichkeit	4.3.2.3.3.8
Gepoolte ROS1 EE	STARTRK-2 plus einzelne Patienten aus STARTRK-1, ALKA-372-001			Anhang 4-G
Gesamt SE	STARTRK-2	Alle in Patienten, die in STARTRK-2 eingeschlossen wurden und mindestens 1 Dosis Entrectinib erhalten haben. Abweichend zu den übrigen Analysepopulationen werden hier Daten von Patienten gezeigt, bei denen eine ROS1- oder NTRK-Fusion oder eine ALK-Genumlagerung nachgewiesen wurde	Verträglichkeit	4.3.2.3.3.8
Gepoolte Gesamt SE	STARTRK-2 plus einzelne Patienten aus STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG			Anhang 4-G
EE: Efficacy evaluable, SE: Safety evaluable; die für die Nutzenbewertung relevanten Analysepopulationen sind fett markiert.				

Datenschnitte

Tabelle 4-41 gibt eine Übersicht über alle erstellten Datenschnitte. Alle Datenschnitte wurden im Zulassungsverfahren von der EMA gefordert. Einzige Ausnahme bildet der „D75“, der im Rahmen des Verträglichkeits-Updates im Zulassungsverfahren von der Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde. Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert. Der EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit gilt als relevantester Datenschnitt, da dieser der letzte von der Zulassungsbehörde gefordert worden war und die STARTRK-2 weiterhin rekrutiert. In diesem Zusammenhang enthält der aktuellste Datenschnitt am meisten Informationen. Die Zeiträume zwischen dem Enrollment cut-off date und dem Clinical cut-off date der Wirksamkeitsdatenschnitte beruhen auf der Bestätigung des Tumoransprechens (12 Monate bzw. 6 Monate; vgl. Tabelle 4-40). Um mehr Patienten in die Analyse einschließen zu können (78 vs. 145 Patienten), wurde kurz vor der positiven Entscheidung durch das CHMP von der CHMP der Wechsel von 12 auf 6 Monate Follow-up gefordert.

Tabelle 4-41: Dargestellte Datenschnitte innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase I-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung des Datenschnitts	Datum ECOD/CCOD	Endpunkte	Analysepopulation (N)	Darstellung im Dossier	Referenz Zulassungsdokument
NDA	30.11.2017/ 31.05.2018	Wirksamkeit	ROS1 EE (37) ROS1 EE-ZNS- RECIST (17)	4.3.2.3.3 4.3.2.3.3.2; 4.3.2.3.3.3	(40)
		Verträglichkeit	ROS1 SE (105) Gesamt SE (206)	4.3.2.3.3.8 4.3.2.3.3.8	(40)
FDA-D75	30.11.2017/ 31.10.2018	Verträglichkeit	Gesamt SE (355)	-	(103)
EMA-ROS1- Wirksamkeit	30.11.2017/ 01.05.2019	Wirksamkeit	ROS1 EE (78) ROS1 EE-ZNS- RECIST (31) Gepoolte ROS1 EE ¹ (94)	4.3.2.3.3 4.3.2.3.3.2; 4.3.2.3.3.3 Anhang 4-G	(104)
EMA-D194- ROS1- Wirksamkeit	31.10.2018/ 01.05.2019	Wirksamkeit	ROS1 EE (145) ROS1 EE-ZNS- RECIST (43)	4.3.2.3.3 4.3.2.3.3.2 4.3.2.3.3.3 Anhang 4-G	(105)
EMA- Verträglichkeit	31.10.2018/ 31.10.2018	Verträglichkeit	ROS1 SE (180) Gesamt SE (332) Gepoolte ROS1-SE (210) Gepoolte Gesamt SE ¹ (504)	4.3.2.3.3.8 4.3.2.3.3.8 Anhang 4-G Anhang 4-G	Anhang 4-G (106)

CCOD: Clinical cut-off date; ECOD: Enrollment cut-off date; EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration; NDA: New drug approval
¹aus den Phase 1-Studien gehen die Daten zum Zeitpunkt des NDA in die gepoolte Analyse ein. **Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert.**

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

STARTRK-2

Für das ROS1+ NSCLC besteht erst seit wenigen Jahren eine gezielte Therapiemöglichkeit (2). Daher sind die derzeit vorliegenden Zahlen und Erkenntnisse aus dem deutschen Versorgungskontext zu dieser speziellen Patientengruppe noch limitiert. Zu ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven Patienten liegen keine Daten vor, daher wird im Folgenden auf ROS1+ NSCLC-Patienten unabhängig von deren Vorbehandlung eingegangen.

Im deutschen Versorgungsalltag erhält nur ein Teil der geeigneten Patienten Crizotinib in der Erstlinientherapie (107). Darüber hinaus wird Crizotinib auch in späteren Linien eingesetzt. So zeigen Analysen des „Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients“ (CRISP)-Registers, dass mehr als ein Drittel (37,3 %) der Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC vor Beginn der Erstlinientherapie nicht auf das Vorliegen einer ROS1-Fusion getestet wird und folglich keine zielgerichtete Therapie mit Crizotinib erhalten kann. Basierend auf den aktuellen Zahlen des CRISP-Registers wurden von insgesamt 3363 NSCLC-Patienten im ersten palliativen Therapiesetting 2094 (56,3 %) auf ROS1 getestet. Von denjenigen NSCLC-Patienten mit Testung auf ROS1 zeigten 1,6 % der Patienten (n=61) eine ROS1-Genumlagerung. Unterteilt man das getestete NSCLC-Kollektiv in Patienten mit plattenepithelalem bzw. nicht-plattenepithelalem NSCLC so zeigten 2 % der Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC und 0,3 % der Patienten mit plattenepithelialer NSCLC-Histologie eine ROS1-Genumlagerung. Diese Zahl entspricht der ursprünglich von Rikova, Bergethon sowie von Yang et al. berichteten Inzidenzzahl von 1 – 2,4 % der NSCLCs mit ROS1-Genfusionen (108–110).

Das mediane Alter bei Diagnosestellung für die 61 ROS1+ Patienten im CRISP-Register lag bei 66 Jahren (107). Das mediane Alter der Patienten der ROS1+ Patienten aus STARTRK-2 betrug 53,0 Jahre (Bereich: 28-86 Jahre). Bergethon et al. berichten ein medianes Alter von 50 Jahren (Bereich: 32-79 Jahre) für die untersuchte ROS1+ NSCLC-Population (109).

Die ROS1+ Patientenpopulation der STARTRK-2 war zu 37,2% männlichen Geschlechts und zeigt somit einen hohen Frauenanteil. Der Frauenanteil der ROS1+ NSCLC-Patienten im deutschen CRISP-Register betrug 55,7% (107). Bergethon et al. beziffern den Anteil an Frauen mit ROS1+ NSCLC mit 61% (109).

Ein wesentliches prognostisches und krankheitsrelevantes Merkmal ist der ECOG-Performance Status. Von den 61 Patienten des deutschen CRISP-Registers zeigten 39,3% einen ECOG-PS von 0, sowie 32,8% einen ECOG-PS von 1 (107). Ebenso zeigten 38,5% der Patienten aus STARTRK-2 zu Baseline einen ECOG-PS von 0, sowie 48,7% der Patienten einen ECOG-PS von 1 und 12,8% einen reduzierten ECOG-PS von 2.

Der mittlere BMI der ROS1+ NSCLC-Patienten aus dem CRISP-Register lag bei 24,8 (107). Für die ROS1+ Patienten der Entrectinib-STARTRK-2 liegt der mittlere BMI bei 25,22.

Zwölf der 61 Patienten (19,7%) der ROS1+ Population des CRISP-Registers waren aktive Raucher, 16 ehemalige starke Raucher (26,2%), 10 ehemalige Leichtraucher und 4 ehemalige Raucher mit unbekanntem Rauchverhalten, sowie 23% Nie-Raucher (107). Im Rahmen der STARTRK2-Studie hatten 43,6% der Patienten eine Raucheranamnese, während 56,4% der Patienten keine Raucheranamnese hatten. Bergethon et al. berichten von 78% Nicht-Rauchern, 11% Rauchern und 6% Leichtrauchern mit ROS1+ NSCLC (109).

Die Untersuchung der Tumorcharakteristika zeigt in Bezug auf die zugrundeliegende Tumorhistologie für die ROS1+ Patienten des deutschen CRISP-Registers zu 93,4% ein Adenokarzinom (107), während die ROS1+-Patienten der STARTRK-2 zu Entrectinib in 97,4% eine Adenokarzinom-Histologie aufwiesen.

Bei allen in die Auswertung der STARTRK-2 zu Entrectinib eingeschlossenen Patienten befand sich der Tumor zu Baseline bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV). Die Patienten mit ROS1+ NSCLC aus dem deutschen CRISP-Register befanden sich zu 96,7% im Stadium IV (107). 61% der Patienten, welche von Bergethon et al. untersucht wurden, zeigten ein metastasiertes Stadium IV, so dass von einem Patientenkollektiv mit teilweise weniger weit fortgeschrittenem ROS1+ NSCLC ausgegangen werden kann (109).

Zu Studienbeginn der STARTRK-2 lag der Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen bei 44,9%. Das deutsche CRISP-Register stellt den Anteil der Patienten mit ZNS-Metastasen mit 24,6% dar (107). Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen hohen Inzidenz von Hirnmetastasen bei ROS1+ NSCLC-Patienten.

38,5 % der Patienten der STARTRK-2 waren noch nicht mit einer systemischen Krebstherapie vorbehandelt. 48,7% hatten bereits eine systemische Vortherapie und zehn Patienten (12,8%) haben bereits zwei oder mehr Vortherapien erhalten. Die Chemotherapie war mit 96,2% die häufigste verwendete Vortherapie; alle Patienten waren ROS1-Inhibitor-naiv. Somit umfasst das Patientenkollektiv sowohl Erstlinien-, als auch Zweit- und Drittlinien-Patienten.

In STARTRK-2 wurden 50,0% der Patienten aus Nordamerika und Europa eingeschlossen und 46% der Patienten waren weiß.

Zusammenfassend entspricht die Population der STARTRK-2 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht und Alter, Raucherstatus als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, Histologie, Erkrankungsstadium bei Diagnose und Metastasierungsmuster einschließlich der hohen ZNS-Metastasierungsrate dem deutschen Versorgungskontext von ROS1+ NSCLC Patienten im palliativen Therapiesetting. Auch hinsichtlich der behandlungsbezogenen Aspekte wie Vortherapien und Kombination der Chemotherapie, sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Vergleiche gegenüber Crizotinib

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Vergleichen

Endpunkt	STARTRK-2 (40)	Flatiron Health-Datenbank (97)	EUCROSS (11)
OS	+	+	+
ORR	+	-	(+) ¹
iORR	+	-	-
DOR	+	-	-
PFS	+	+	+
Zeit bis zum ZNS-Progress	+	-	-
EQ-5D VAS	+	-	-
EORTC QLQ-C30	+	-	(+) ²
EORTC QLQ-LC13	+	-	(+) ²
Verträglichkeit	+	-	(+) ²

¹ Während die Auswertung der EUCROSS auf allen Patienten basiert, die ein Tumorassessment zu Studienbeginn hatten, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und mindestens eine Dosis Crizotinib erhielten, wurde für die Auswertung der Wirksamkeit in der STARTRK-2 das zusätzliche Kriterium mindestens 12 Monate Follow-Up nach erstem Ansprechen gefordert.; ² Keine vollständige Darstellung

Vergleich gegenüber Flatiron Health-Datenbank**Flatiron Health-Datenbank**

Die Flatiron Health-Datenbank umfasst die Behandlungsdaten aus 265 Krebszentren von rund 160.000 Patienten mit Lungenkrebs in den USA (97). Aufgrund der Seltenheit von ROS1+ NSCLC-Patienten ist es schwierig, in prospektiven randomisierten Studien direkte Vergleichsnachweise zu erbringen. Um einen historischen Vergleich von Entrectinib mit der ZVT Crizotinib zu ermöglichen wurde eine retrospektive Real World-Kohorte von ROS1+ NSCLC-Patienten aus elektronischen Patientenakten (EHR) der Flatiron Health-Datenbank identifiziert (97, 48, 49).

Studiendesign des Vergleichs gegenüber Flatiron Health-Datenbank

Bei diesem Vergleich handelt es sich um einen Vergleich von individuellen Patientendaten der klinischen Studie mit Entrectinib (STARTRK-2) und mit Crizotinib behandelten Patienten aus der Flatiron Health-Datenbank, in welcher Daten im Rahmen der Routineversorgung in den USA gesammelt werden. Mit diesem Vergleich werden das Gesamtüberleben und das PFS von Entrectinib vs. Crizotinib behandelten Patienten analysiert. Die Endpunkte OS und das Progressionsfreie Überleben wurden gewählt, da diese als robust gegenüber Verzerrung gelten und verlässlich in Registern erhoben werden (vgl. Abschnitt 4.4.1).

In der primären Analyse wurden zwei Arme von ROS1+ NSCLC-Patienten verglichen:

- Entrectinib-Kohorte: Patienten, die im Rahmen einer einarmigen, offenen Studie (STARTRK-2) Entrectinib erhalten haben
- Crizotinib-Kohorte: Patienten aus der Flatiron Health-Datenbank, die, basierend auf der Analyse ihrer elektronischen Patientenakten, Crizotinib erhalten haben

Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in der TREND-Tabelle im Anhang 4-E aufgeführt.

Das Indexdatum für diese Analyse war das Datum des Behandlungsbeginns (Entrectinib oder Crizotinib). Patienten der Entrectinib-Kohorte wurden bis zum Behandlungsende oder dem Todesdatum beobachtet. Patienten der Crizotinib-Kohorte wurden bis zum Behandlungsende, dem Todesdatum oder der letzten bekannten Aktivität beobachtet. Wurden Patienten am Ende der Beobachtungsdauer immer noch mit Entrectinib oder Crizotinib behandelt oder waren Lost to follow-up, so wurden diese zum Datum der letzten bekannten Aktivität oder zur letzten dokumentierten Visite zensiert. Die nachfolgende Abbildung stellt das Studiendesign dar:

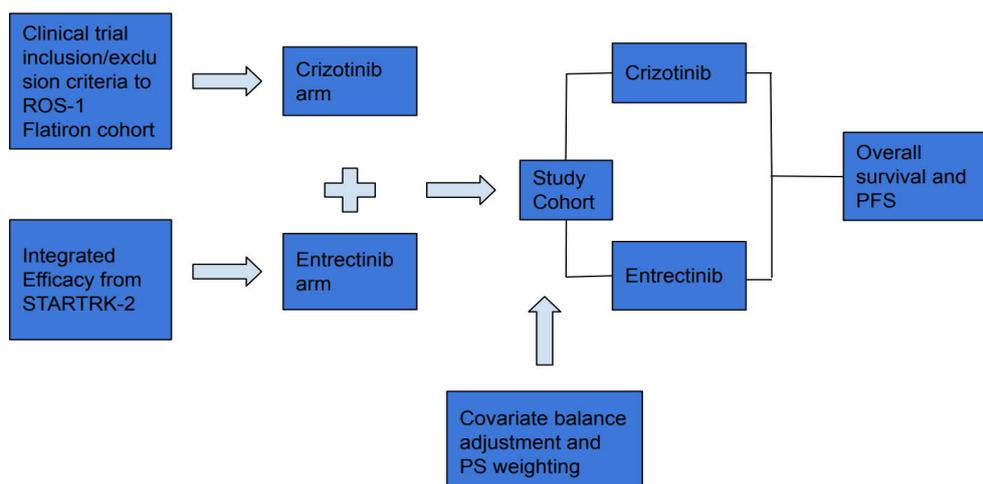


Abbildung 4-7 Studiendesign des Vergleichs mittels Propensity Score mit der Flatiron Health-Registerdatenbank

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib in Flatiron Health-Datenbank und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib

	Flatiron Health-Datenbank	Flatiron Health-Datenbank gewichtet ¹	STARTRK-2
N	69	74,7	78
Medianes Alter (Jahre)	64,3	54,9	53,4
Geschlecht (Anteil Frauen in %)	43,5	40	37,2

Ethnie (Anteil Kaukasier in %)*	59,4	49,8	44,9
Raucherhistorie (Anteil Nie-Raucher in %)	44,9	61,3	56,4
ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn (Anteil mit Hirnmetastasen in %)	24,6	48,5	44,9
Vorherige systemische Tumortherapie (Anteil mit mehr als 2 Vortherapien in %)	8,7	18,2	23,1
¹ : Für Angaben zur Gewichtung siehe 4.2.5.6; *die Ethnie „weiß“ wurde mit „Kaukasier“ gleichgesetzt; die Daten des Entrectinib-Arms stammen aus der STARTRK-2. Für den Vergleich wurde die Analysepopulation ROS1 EE und der aktuelle Datenschnitt EMA-ROS1-Wirksamkeit herangezogen. Quelle: Tabelle 10 (97)			

Vergleich gegenüber EUCROSS

EUCROSS

Es handelte sich um eine multizentrische, einarmige Phase II-Studie (NCT02183870) (11). Eingeschlossen wurden Patienten, die 18 Jahre oder älter waren und an fortgeschrittenem/metastasiertem zentral bestätigtem (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) ROS1-rearrangiertem Lungenkrebs litten.

Die Behandlung beinhaltete 250 mg Crizotinib zweimal täglich. Primärer Endpunkt war die vom Prüfarzt bewertete ORR (RECIST v1.1 nach Prüfarzt). Wichtige sekundäre Endpunkte waren das PFS, das OS, die ORR (RECIST v1.1 nach BICR), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik über den EORTC QLQ-C30/LC13 und die Verträglichkeit.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Crizotinib in EUCROSS und dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib in STARTRK-2 vor und nach Gewichtung

	EUCROSS	STARTRK-2	STARTRK-2 gewichtet ¹
N	34	78	54
Alter (Jahre)	56	53,3	56
Geschlecht (Anteil Frauen in %)	55,9	62,8	55,9
Raucherhistorie (Anteil an Nie-Rauchern in %)	67,6	56,4	67,6
ECOG-PS (Anteil mit ECOG-PS 2 in %)	5,9	12,8	5,9
ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn (Anteil mit Hirnmetastasen in %)	20,6	44,9	20,6
Vorherige systemische Tumorthherapie (nicht vorbehandelt in %)	20,6	26,9	20,6

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
¹: Für Angaben zur Gewichtung siehe 4.2.5.6
 Zu beachten: Das Alter ist als Mittelwert für Entrectinib und Median für Crizotinib abgebildet. Vier Patienten der EUCROSS (Crizotinib) wurden von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (11); die Daten des Entrectinib-Arms stammen aus der STARTRK-2. Für den Vergleich wurde die Analysepopulation ROS1 EE und der aktuelle Datenschnitt EMA-ROS1-Wirksamkeit herangezogen.
 Quelle: (111)

Studiendesign des Vergleichs gegenüber EUCROSS

Es handelt sich um einen Vergleich von individuellen Patientendaten der klinischen Studie mit Entrectinib (STARTRK-2) und den aggregierten Daten aus der Publikation zu den Studiendaten der EUCROSS (11). Für den Vergleich von Entrectinib in STARTRK-2 mit Crizotinib in EUCROSS wurden als Ausgangsmerkmale für das Matching Alter, Geschlecht, ECOG (0 oder 1 vs. 2), Raucherhistorie, ZNS-Metastasierung im Stadium IV, und vorherige systemische Tumorthherapie (nicht vorbehandelt vs. vorbehandelt) ausgewählt. Die Wahl der Matching-Parameter wird durch die publizierten Patientencharakteristika bestimmt. Die ursprünglichen und gewichteten Patienteneigenschaften sind in Tabelle 4-44 zusammengefasst.

Die ursprünglichen Patienteneigenschaften der in die beiden Studien eingeschlossenen Patienten unterscheiden sich teilweise. So sind die Patienten beider Studienkollektive von ihrem medianen Alter her jung und es sind deutlich mehr Frauen als Männer betroffen. Jedoch umfasst das Patientenkollektiv der EUCROSS prozentual betrachtet mehr Männer als bei STARTRK-2. Zudem ist der Anteil der Patienten, welche Nieraucher sind, in EUCROSS größer als in STARTRK-2 und der Anteil der Patienten mit ECOG-2 in EUCROSS ist nur halb so groß wie in STARTRK-2. Mehr als doppelt so viele Patienten in STARTRK-2 zeigten zu Baseline eine ZNS-Metastasierung im Vergleich zum EUCROSS-Kollektiv und der Anteil der Patienten, welche bereits eine systemische Vortherapie erhalten hatte, war in STARTRK-2 ebenfalls

höher als im EUCROSS-Kollektiv. Die Patienten der EUCROSS-Studie wurden im Gegensatz zu Patienten der STARTRK-2 nur in drei Ländern (Deutschland, Spanien, Schweiz) rekrutiert. Zusammengefasst ist aus den Daten der Schlussfolgerung zulässig, dass das Patientenkollektiv der STARTRK-2 prognostisch schlechtere Merkmale aufwies.

Mit diesem Vergleich werden das Gesamtüberleben, das PFS und die ORR bewertet durch den Prüfarzt von Entrectinib im Vergleich gegenüber Crizotinib analysiert. Für den Vergleich wurden alle patientenrelevanten Endpunkte, die vollständig publiziert wurden, ausgewählt.

Es wurde zusätzlich zur Vollpublikation der EUCROSS (11) ein Konferenzabstract identifiziert, das Daten zum OS, PFS und ORR zeigt (54). Da für time to event-Endpunkte der Zeitpunkt der Events eine maßgebliche Rolle spielt und die Ereigniszeit-Analysen im Abstract ohne Kaplan-Meier-Plot präsentiert wurden, sind Vergleiche von zeitabhängigen Endpunkten wie OS und PFS durch die MAIC-Methode nicht möglich. Aus diesem Grund werde die Ergebnisse aus der Vollpublikation herangezogen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen

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

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

Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. Die STARTRK-2 ist eine einarmige, offene Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotential des relativen Behandlungseffekts treffen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
STARTRK-2	OS	ORR iORR DOR PFS Zeit bis zum ZNS-Progress EQ-5D VAS EORTC QLQ- C30-Symptomatik EORTC QLQ- LC13- Symptomatik	EORTC QLQ- C30	Generelle Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK-2	<p>Das OS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Entrectinib bis zum Versterben jedweder Ursache + 1 Tag. Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosierung von Entrectinib auftraten, wurden der Studie zugerechnet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Beobachtungsdatum zensiert.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Das OS wird als mediane Überlebenszeit in Monaten unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit den zugehörigen 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) und dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Anteil der zensierten Patienten wird ergänzend dargestellt.</p> <p>Folgende <u>Zensierungsregeln</u> wurden angewendet:</p> <p>Patienten ohne Informationen nach Studienbeginn wurden zum Tag der ersten Dosierung von Entrectinib + 1 Tag zensiert.</p> <p>Patienten, die Lost to follow-up waren oder ihre Einverständniserklärung zum weiteren follow-up zurückgezogen haben, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert.</p>

	Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und den Datenschnitten EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.
Vergleich mit Flatiron Health-Datenbank	<p>Das OS war definiert als Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung bis zum Tod durch jegliche Ursache (97).</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt Gesamtüberleben und wurde jeweils durch das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Für die Vergleichspopulation basiert das Zentralmodell auf der Verwendung der folgenden Kovariablen: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, ZNS Metastasen zu Studienbeginn, Anzahl der palliativen Therapielinien vor Studienbeginn und Ethnie. Die Quelle der Daten zum OS für die Behandlung mit Crizotinib stammt aus dem CSR zur Analyse der Flatiron Health-Datenbank (97). Die Daten zu Entrectinib basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und dem Datenschnitt EMA-ROS1-Wirksamkeit.</p>
Vergleich mit EUCROSS	<p>Das OS war definiert als Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt Gesamtüberleben und wurde jeweils durch das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Der Vergleich mittels MAIC-Analysen basiert auf der Verwendung aller verfügbaren Kovariablen: Geschlecht, ECOG-PS, Raucheranamnese, Histologie (Adonokarzinom vs. Nicht-Adenokarzinom), Anzahl Therapielinien vor Studienbeginn, Alter und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (11).</p> <p>Die Quelle der Daten zum OS für die Behandlung mit Crizotinib stammt aus dem Kaplan-Maier Plot in der Publikation zur EUCROSS (11). Die Daten zu Entrectinib basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und dem Datenschnitt EMA-ROS1-Wirksamkeit.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Vergleich mit Flatiron Health-Datenbank	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Vergleich mit EUCROSS	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
n.a.: nicht anwendbar						

Für den Endpunkt OS werden die Studie STARTRK-2 sowie Daten aus zwei Vergleichen gegenüber der EUCROSS und der Flatiron Health-Datenbank berücksichtigt. Bei der Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt OS als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Sowohl die Ergebnisse des Vergleichs der STARTRK-2 mit der Flatiron Health-Datenbank als auch mit der EUCROSS zum Endpunkt OS bergen eine hohe Unsicherheit, so dass die Effekte groß sein müssen, um eine Relevanz aufzuweisen.

Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da er eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann.

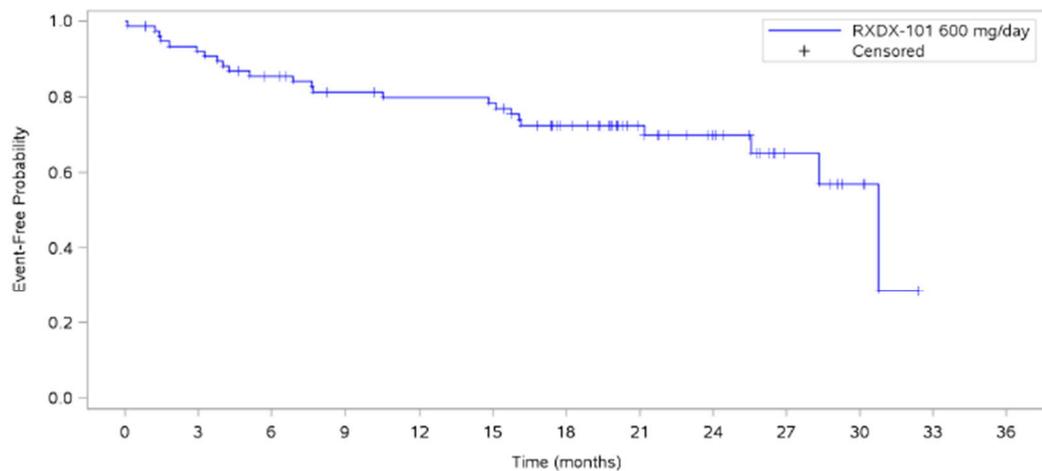
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

STARTRK-2

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]
NDA	37	8 (21,6)	n.e. [n.e.; n.e.]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	78	24 (30,8)	30,75 [28,32; n.e.]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	145	37 (25,5)	30,75 [28,32; n.e.]

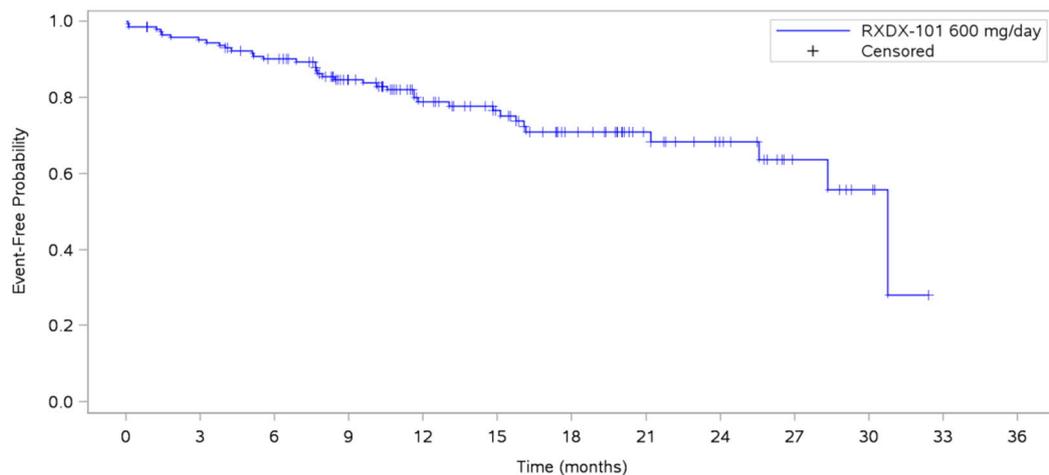
KI: Konfidenzintervall ; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD:
 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G



Patients at risk	78	70	63	57	55	54	41	27	18	8	4	NE	NE
RXDX-101 600 mg/day													
Patients censored	0	2	4	7	8	8	17	31	39	48	51	NE	NE
RXDX-101 600 mg/day													

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
RXDX-101 600 mg/day	145	136	124	98	74	58	41	27	18	8	4	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	2	7	26	44	58	71	85	93	102	105	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-9 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Das mediane Überleben in der Studienkohorte beträgt 30,8 Monate (95 % KI [28,32; n.e.]). 30,8 % der Patienten (n = 24), die mit Entrectinib behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit verstorben.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

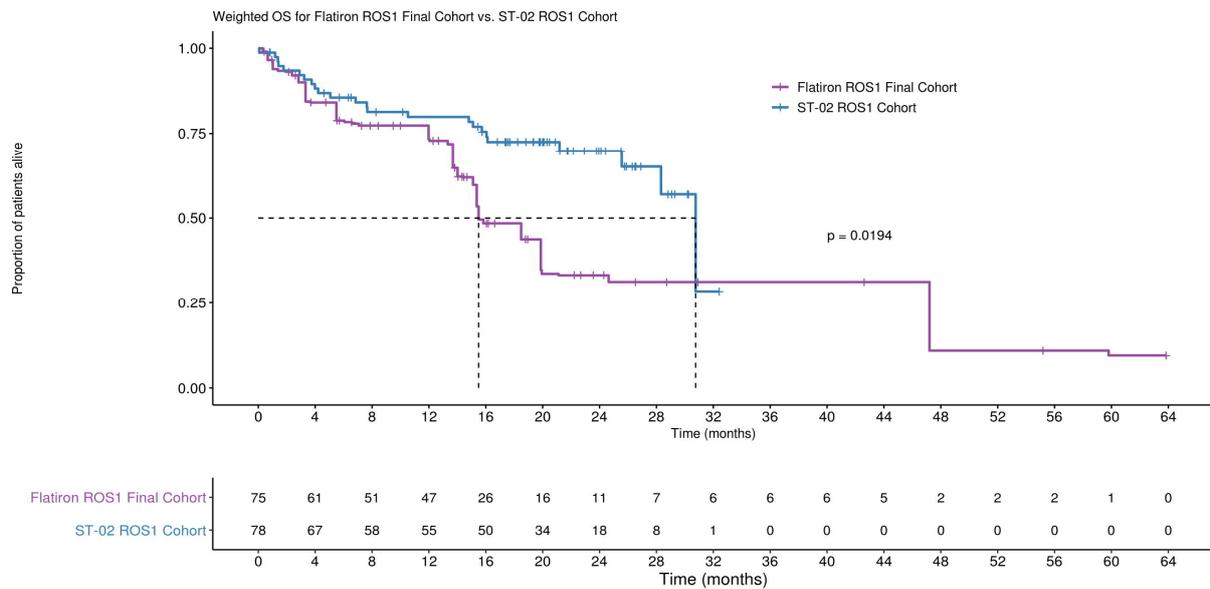


Abbildung 4-10 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

STARTRK-2 vs Flatiron Health-Datenbank							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
Original	78	24 (30,8)	30,75 [28,32.;n.e.]	69	33 (47,8)	19,87 [15,1, n.e.]	0,529 [0,308; 0,906]
Gewichtet nach IPWT	78	24 (30,8)	30,75 [28,32.;n.e.]	75	44 (58,7)	15,49 [15,1, 19,93]	0,457 [0,275; 0,76]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: Entrectinib: EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; Crizotinib basierend auf (97)
 Analysepopulation Entrectinib: ROS1 EE
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G; (97)

Die Effektschätzung für den Endpunkt OS über den Vergleich mittels des Propensity Score Matchings erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell. Dabei enthielt das Modell alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des HR liegt bei 0,457; das entsprechende 95 -KI beträgt [0,275; 0,76]. Das mediane Überleben in der Studienkohorte der Patienten unter Behandlung mit Entrectinib liegt bei 30,8 Monaten (95 % KI [28,32; n.e.]) während das mediane Überleben in der Flatiron Health-Kohorte der Patienten unter Crizotinib-Behandlung 15,5 Monate (95 % KI [15,1; 19,93]) beträgt.

Um den Einfluss des Propensity-Score-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf die Adjustierung durch die Kovariablen verzichtet wurde. Es wurde die identische TTE (time to event)-Methode zum Endpunkt OS verwendet und durch das Cox-Regressionsmodell ausgewertet, auf dem auch der Vergleich mittels der Propensity Score-Analyse basiert. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 0,529 nur wenig von dem der balancierten Kohorten abweicht. Durch die ungleiche Verteilung der Kovariablen zwischen der Studienkohorte der STARTRK-2 und der Flatiron Health-Kohorte wird eine höhere Verzerrung der Effektschätzung als bei dem nach den Kovariablen adjustierten Vergleich erwartet.

Im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Kohorte zeigt sich sowohl nach Gewichtung der beschriebenen Kovariablen als auch ohne jegliche Adjustierung der Kovariablen (Sensitivitätsanalyse) ein konsistentes Ergebnis der HR und ein positiver statistisch signifikanter Effekt von Entrectinib im Vergleich zu Crizotinib.

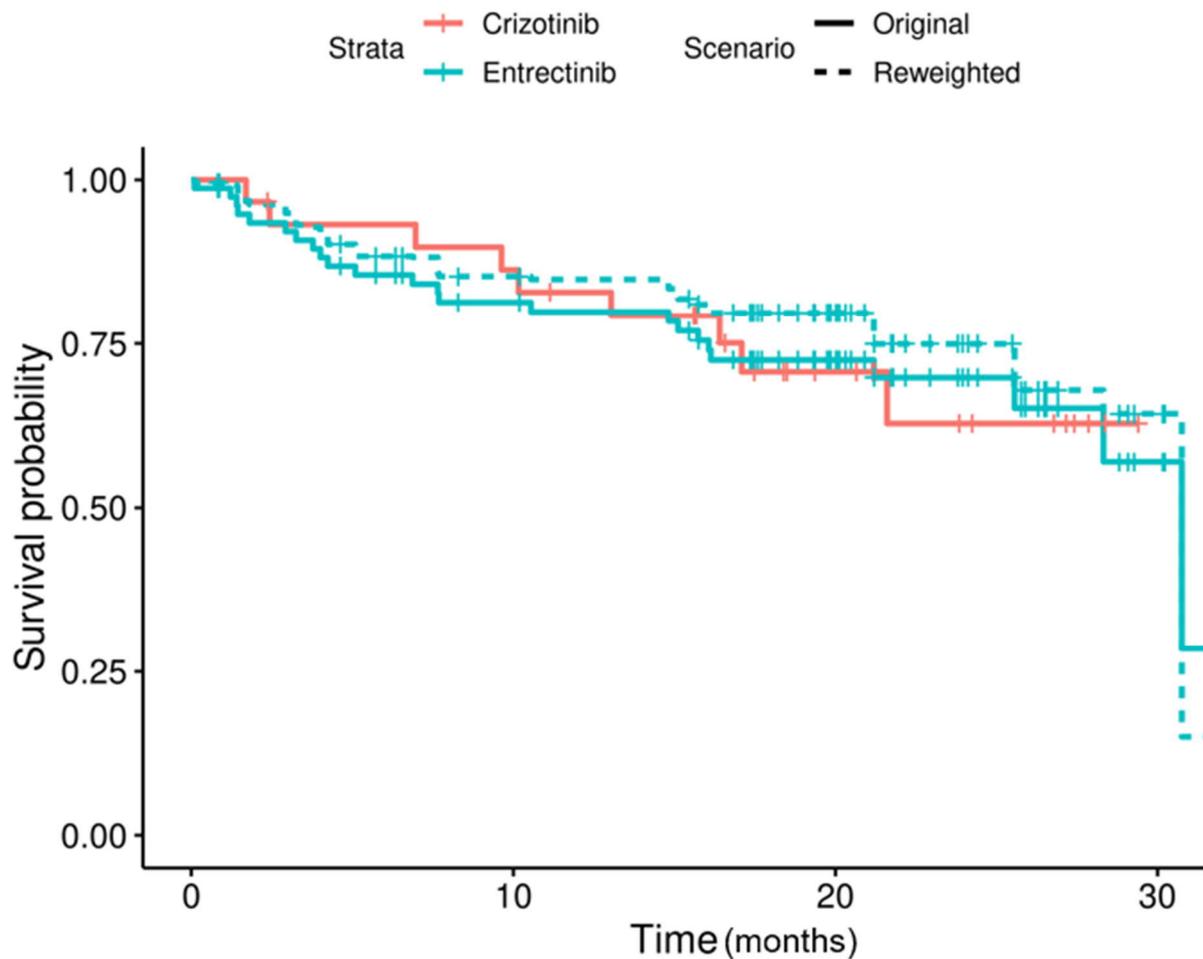
Ergänzende Evidenz: Vergleich gegenüber der EUCROSS

Abbildung 4-11 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS

STARTRK-2 vs EUCROSS							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignissen (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
Original	78	24 (30,8)	30,75 [28,32;n.e.]	30	9 (30)	n.e. [21,6;n.e.]	1,02 [0,47, 2,2]
Gewichtet	63,3	16 (25,3)	30,75 [28,32;n.e.]	30	9 (30)	n.e. [21,6;n.e.]	0,77 [0,44, 1,22]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: Entrectinib: EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; Crizotinib basierend auf (11)
 Analysepopulation Entrectinib: ROS1 EE
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson:
 Quelle: (111)

Die Effektschätzung für den Endpunkt OS über den Vergleich mittels des MAIC-Verfahrens erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell. Dabei enthielt das MAIC-Modell alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des HR liegt bei 0,77, das entsprechende 95 %-KI beträgt [0,44; 1,22]. Das mediane Überleben in der Studienkohorte unter Behandlung mit Entrectinib liegt bei 30,8 Monaten (95 % KI [28,32; n.a.]), das mediane Überleben in der EUCROSS-Kohorte ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechenbar (95 % KI [21,6; n.a.]).

Um den Einfluss des MAIC-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auf die Adjustierung durch die Kovariablen verzichtet wurde. Es wurde die identische TTE (time to event)-Methode zum Endpunkt OS verwendet, auf der auch der Vergleich mittels der MAIC-Analyse basiert. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 1,02 (95 %-KI von [0,47; 2,2]) von dem der balancierten Kohorten abweicht. Zudem birgt das breitere Konfidenzintervall der Sensitivitätsanalyse eine höhere Unsicherheit der Schätzung. Durch die ungleiche Verteilung der Kovariablen zwischen der Studienkohorte der STARTRK-2 und der Studienkohorte der EUCROSS wird eine höhere Verzerrung der Effektschätzung als bei dem nach den Kovariablen adjustierten Vergleich erwartet. Die ungleiche Verteilung beobachtet man vor allem bei den Kovariablen ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sowie ECOG-PS. Hier handelt es sich in der STARTRK-2-Kohorte um eine Population mit tendenziell schlechteren Überlebensraten (siehe 4.3.2.3.2.1).

Gegenüber der EUCROSS ist im Vergleich mittels der MAIC-Methode, unter Einbeziehen der Kovariablen, ein positiver Trend zu sehen, welcher im naiven Vergleich (Sensitivitätsanalyse), mit einer ungleichen Verteilung der Kovariablen, nicht zu sehen ist.

Generell besitzen patientenindividuelle Daten einen höheren Informationsgehalt als aggregierte Daten, da man auch über die Verteilung von Kovariablen, wie z.B. Alter, auf Patientenebene verfügt und nicht nur die Verteilung auf Populationsebene zur Verfügung hat. Zudem ist das Risiko von Imbalancen der Kovariablen zwischen den Kohorten nach Anwenden einer Adjustierung im Vergleich mit den patientenindividuellen Daten der Flatiron Health-Kohorte geringer als im Vergleich mit den aggregierten Daten der EUCROSS. Da potenzielle Imbalancen zu Verzerrungen im Behandlungseffekt führen können, birgt somit der Vergleich zur EUCROSS Studie ein höheres Verzerrungspotential gegenüber dem Vergleich zur Flatiron-Health Registerdatenbank. Daraus kann der geringe Unterschied zwischen den in die gleiche Richtung zeigenden Effekte des Propensity Score- und MAIC Vergleiches resultieren.

In der Gesamtschau für den Endpunkt OS zeigen die Daten der STARTRK-2 einen positiven statistisch signifikanten Effekt im Propensity Score-Vergleich zur Flatiron Health Registerdatenbank und einen positiven Trend im MAIC-Vergleich zur EUCROSS zugunsten von Entrectinib.

4.3.2.3.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	<p><u>Objektive Ansprechrate (ORR)</u></p> <p>Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines BICR unter Anwendung der RECIST-Kriterien Version 1.1. Als Sensitivitätsanalyse wird die Bewertung des Ansprechens durch den Studienarzt herangezogen (siehe Anhang 4-G).</p> <p>Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) aufweisen; dabei gilt ein Ansprechen als bestätigt, wenn es sich in einer wiederholten Bildgebung frühestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens ebenfalls zeigt. Alle Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR und PR) werden als Responder gewertet. Folgende Patienten werden als Non-Responder gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten ohne bestätigtes Objektives Ansprechen - Patienten ohne eine Tumorbewertung nach Studienbeginn - Patienten, die mindestens eine Dosierung Entrectinib erhalten haben, jedoch die Studie, unabhängig vom Grund, beendet haben, bevor eine Evaluierung des Ansprechens erfolgen konnte. <p><u>Bewertung des Tumoransprechens:</u></p> <p>Die Tumorbewertung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zum Ende des ersten Behandlungszyklus (Tag 1 von Behandlungszyklus 2 +/- 2 Tage) und nachfolgend alle 8 Wochen (+/- 7 Tage; unabhängig davon, ob es Behandlungsverzögerungen durch Toxizität gab). Zusätzlich wurde eine Tumorbewertung am Ende der Behandlung durchgeführt (wenn bis dahin mehr als 4 Wochen nach der letzten Bildgebung vergangen waren).</p> <p><u>Bildgebung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei NSCLC-Patienten wurden Tumoruntersuchungen (CT oder MRT) von Brust, Bauch, Becken und gegebenenfalls Knochen und/oder und Gehirn am Ende von Zyklus 1 und alle 8 Wochen danach durchgeführt.

- Wurden Hirnmetastasen zum Zeitpunkt des Screenings dokumentiert, sollte ein CT/MRT des Gehirns an jedem Bewertungstermin erfolgen.
 - Wurden keine Hirnmetastasen zum Zeitpunkt des Screenings dokumentiert, sollte ein CT/MRT des Gehirns nur bei klinischer Indikation durchgeführt werden.
- Bei einem Verdacht auf Knochenmetastasen sollte zum Zeitpunkt des Screenings eine Skelettszintigrafie erfolgen. Für Patienten ohne Verdacht auf Knochenmetastasen sollte eine Skelettszintigrafie nur zur Bestätigung eines Gesamtansprechens oder bei Verdacht auf Knochenmetastasen durchgeführt werden.

Die radiologische Bewertung des objektiven Tumoransprechens oder einer Progression basiert auf den RECIST-Kriterien Version 1.1. Es sollten zum Zeitpunkt des Screenings und im Studienverlauf die gleiche Art der Bildgebung erfolgen.

Wenn nicht medizinisch kontraindiziert, war i. v. Kontrastmittel zu verwenden. Bei Patienten mit einer Kontraindikation sollten anstelle von CTs MRT Untersuchungen des Gehirns, des Abdomen und des Beckens sowie ein CT der Brust ohne Kontrastmittel erfolgen.

Statistische Analyse:

Die vorliegende Auswertung der Objektiven Ansprechrate basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate Follow-Up nach erstem Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST v1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (ROS1-EE). Zusätzlich zur Objektiven Ansprechrate wird das zugehörige 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) nach Wilson dargestellt.

Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation **ROS1 EE** und dem Datenschnitt **EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit** und NDA

STARTRK Intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR)

-2

Bei Patienten mit ZNS-Befall basierte die radiologische Bestätigung eines intrakraniellen Objektiven Tumoransprechens oder einer Progression auf den ZNS-RECIST-Kriterien und wurde ausschließlich durch einen BICR bewertet. Es sollten zum Zeitpunkt des Screenings und im Studienverlauf die gleiche Art der Bildgebung erfolgen.

Die iORR ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestätigtes CR oder ein PR aufweisen; dabei gilt ein Ansprechen als bestätigt, wenn es sich in einer wiederholten Bildgebung frühestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens ebenfalls zeigt. Alle Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR und PR) werden als Responder gewertet. Folgende Patienten werden als Non-Responder gewertet:

- Patienten ohne bestätigtes Objektives Ansprechen
- Patienten ohne eine Tumorbewertung nach Studienbeginn
- Patienten, die mindestens eine Dosierung Entrectinib erhalten haben, jedoch die Studie, unabhängig vom Grund, beendet haben, bevor eine Evaluierung des Ansprechens erfolgen konnte.

Bewertung des Tumoransprechens:

Die Tumorbewertung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zum Ende des ersten Behandlungszyklus (Tag 1 von Behandlungszyklus 2 +/- 2 Tage) und nachfolgend alle 8 Wochen (+/- 7 Tage; unabhängig davon, ob es Behandlungsverzögerungen durch Toxizität gab). Zusätzlich wurde eine Tumorbewertung am Ende der Behandlung durchgeführt (wenn bis dahin mehr als 4 Wochen nach der letzten Bildgebung vergangen sind).

Statistische Analyse:

Die vorliegende Auswertung der iORR basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate Follow-Up nach erstem Ansprechen hatten, ZNS-Beteiligung aufwiesen und zu Studienbeginn nach RECIST v1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (ROS1 EE-ZNS-RECIST). Zusätzlich zur iORR wird das zugehörige 2-seitige 95 %-KI nach Wilson dargestellt.

	Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.
STARTRK-2	<p><u>Dauer des Objektiven Ansprechens (DOR)</u></p> <p>Die Dauer des Objektiven Ansprechens ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten objektiven Tumoransprechens (CR oder PR) bis zur Dokumentation einer radiologisch messbaren Krankheitsprogression (nach den RECIST-Kriterien Version 1.1) oder bis zum Versterben des Patienten. Dieser Endpunkt wird nur für Patienten berechnet, bei denen ein Objektives Tumoransprechen festgestellt wurde. Die Methodik der Tumorerfassung ist bei der Beschreibung der Objektiven Ansprechrates beschrieben</p> <p><u>Statistische Methoden:</u> Für die Dauer des Objektiven Ansprechens wird der Median (inkl. 25 % Perzentile) unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die zugehörigen 95 %-KI werden über die Methoden von Brookmeyer und Crowley (1982) sowie Klein und Moeschberger (1997) berechnet.</p> <p>Patienten ohne Krankheitsprogression, die nicht innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert.</p> <p>Die Analyse der DOR basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben und zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung zeigten (ROS1 EE).</p> <p>Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ORR						
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
iORR						
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
DOR						
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Für die Endpunkte zum Tumoransprechen wird die Studie STARTRK-2 berücksichtigt. Bei STARTRK-2 handelt es sich um eine multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das

Verzerrungspotential zum Endpunkt Tumoransprechen als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Objektive Ansprechrates

STARTRK-2

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrates bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]
NDA	37	28	75,7 [59,9; 86,6]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	78	56	71,8 [61; 80,6]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	145	95	65,5 [57,5; 72,8]
BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrates Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11 CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD: 31.10.2018, CCOD 01.05.2019 95%-KI: Wilson-Interval Quelle: Anhang 4-G			

Die prüfartzbasierten Auswertungen (ORR 70,3 % (95 % KI [62,5; 77,2])) im Anhang 4-G bestätigten diese Ergebnisse der Bewertung durch BICR mit einer ORR von 65,5 % (95 % KI [57,5; 72,8]) (Tabelle 4-54).

Ein Vergleich der Objektiven Ansprechrates zwischen der STARTRK-2 und der EUCROSS Studie birgt ein hohes Verzerrungspotential, aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierungen beider Studien. Während die Auswertung der EUCROSS auf allen Patienten basiert, die ein Tumorassessment zu Studienbeginn hatten, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und mindestens eine Dosis Crizotinib erhielten, wurde für die Auswertung der Wirksamkeit in der STARTRK-2 das zusätzliche Kriterium mindestens 12 Monate Follow-Up nach erstem Ansprechen gefordert.

Intrakranielle Objektive Ansprechrates

Bei NSCLC-Patienten wurden Tumoruntersuchungen (CT oder MRT) von Brust, Bauch, Becken und gegebenenfalls Knochen und/oder und Gehirn werden am Ende von Zyklus 1 und alle 8 Wochen danach durchgeführt. Für 31 NSCLC-Patienten lagen messbare ZNS-Läsionen nach RECIST v1.1 zu Behandlungsbeginn mit Entrectinib vor (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrates bewertet durch BICR nach RECIST v1.1 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE-ZNS-RECIST			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]
NDA	17	9	52,9 [31; 73,8]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	31	15	48,4 [32; 65,2]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	43	22	51,2 [36,8; 65,4]

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall;
 ORR: Objektive Ansprechrates
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD:
 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 95%-KI: Wilson-Intervall
 Quelle: Anhang 4-G

In der Analysepopulation zeigten 22/43 ein intrakranielles Ansprechen (51,2 %, 95 % KI [36,8; 65,4]) (Tabelle 4-55).

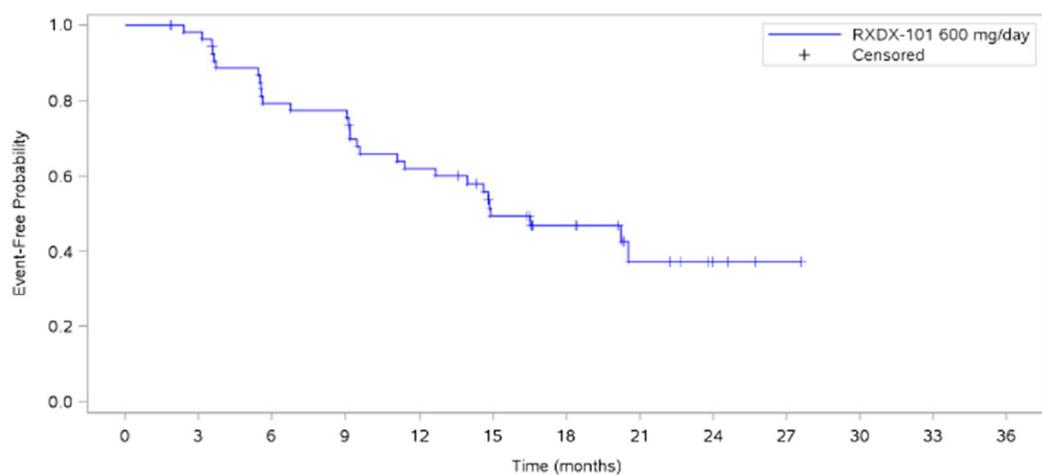
Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]
NDA	28	12 (42,9)	n.e. [9,2;n.e.]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	56	29 (51,8)	14,88 [11,37;n.e.]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	95	41 (43,2)	14,88 [11,37;n.e.]

DOR: Dauer des Ansprechens; BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD: 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

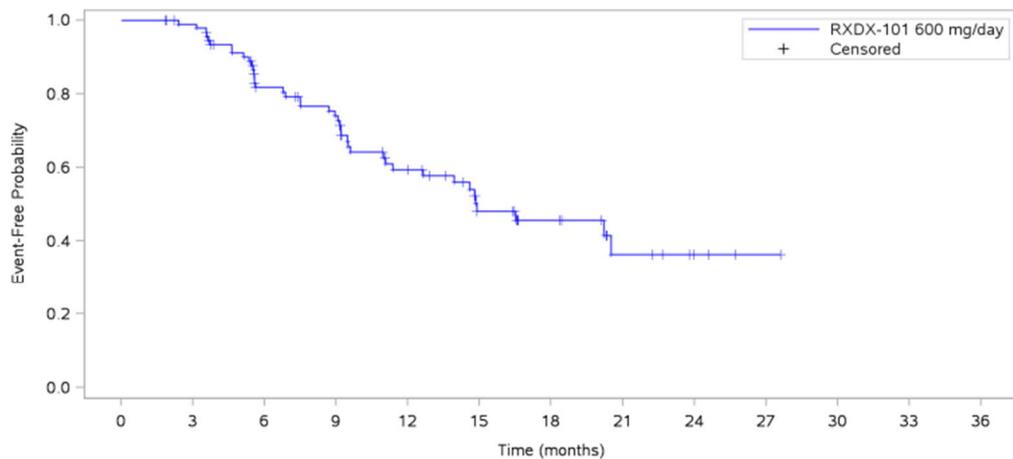
Die mediane Dauer des Ansprechens unter Entrectinib betrug 14,88 Monate (95 % KI [11,37; n.e.]) bei Bewertung durch BICR (Tabelle 4-56).



Patients at risk	56	53	42	41	32	22	15	7	3	1	NE	NE	NE
Patients censored	0	2	3	3	4	8	14	20	24	26	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk	95	91	65	57	37	22	15	7	3	1	NE	NE	NE
RXDX-101 600 mg/day													
Patients censored	0	3	14	16	26	35	41	47	51	53	NE	NE	NE
RXDX-101 600 mg/day													

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK-2	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>PFS ist definiert als Zeit der ersten Dosierung von Entrectinib bis zum radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (was zuerst auftritt) + 1 Tag. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch den BICR nach RECIST v1.1.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u> Das PFS wird als mediane Überlebenszeit in Monaten unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit den zugehörigen 25 %-Perzentilen und dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Anteil der zensierten Patienten wird ergänzend dargestellt.</p> <p>Folgende <u>Zensierungsregeln</u> wurden angewendet:</p> <p>PFS-Daten für Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Datum der letzten Tumorerfassung zensiert</p> <p>Zusätzlich galten folgende Zensierungsregeln der EMA:</p> <p>Für Patienten, deren Progression oder Tod nach zwei oder mehr fehlenden oder nicht auswertbaren Tumorerfassungen auftrat: Als Zeitpunkt der Progression wurde der Tag des</p>

	<p>dokumentierten Nachweises einer Progression oder Tod (was zuerst auftrat), unabhängig von fehlenden oder nicht auswertbaren Tumorerfassungen, verwendet.</p> <p>Patienten, die vor dem Eintreten einer dokumentierten Progression oder dem Tod eine neue systemische Antikrebs-Therapie erhalten haben: Als Zeitpunkt der Progression wurde der Tag des dokumentierten Nachweises einer Progression oder des Todes (was zuerst auftrat), unabhängig von einem Therapiewechsel, verwendet.</p> <p>Die vorliegende Auswertung des PFS basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate Follow-Up nach ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST v1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (ROS1 EE).</p> <p>Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und den Datenschnitten EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>
Vergleich mit Flatiron Health-Datenbank	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>PFS ist definiert als Zeit der ersten Dosierung bis zum radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Versterben durch jegliche Ursache (was zuerst auftritt) + 1 Tag (97). Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch den BICR nach RECIST v1.1.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt PFS und wurde jeweils durch das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Der Vergleich mittels Propensity Score-Analysen basiert auf der Verwendung der folgenden Kovariablen: Alter, Geschlecht, Raucheranamnese, ZNS Metastasen zu Studienbeginn, Anzahl der palliativen Therapielinien vor Studienbeginn und Ethnie. Die Quelle der Daten zum PFS für die Behandlung mit Crizotinib stammt aus dem CSR zur Analyse der Flatiron Health-Datenbank (97). Die Daten zu Entrectinib basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE und dem Datenschnitt EMA-ROS1-Wirksamkeit.</p>
Vergleich mit EUCROSS	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>PFS ist definiert als Zeit der ersten Dosierung bis zum radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Versterben durch jegliche Ursache (was zuerst auftritt) + 1 Tag. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch den BICR nach RECIST v1.1.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt PFS und wurde jeweils durch das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Der Vergleich mittels MAIC-Analysen basiert auf der Verwendung aller verfügbaren Kovariablen: Geschlecht, ECOG-PS, Raucheranamnese, Histologie (Adenokarzinom vs. Nicht-Adenokarzinom), Anzahl Therapielinien vor Studienbeginn, Alter und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (11).</p> <p>Die Quelle der Daten zum PFS für die Behandlung mit Crizotinib stammt aus dem Kaplan-Maier Plot in der Publikation zur EUCROSS (11). Die Daten zu Entrectinib basieren auf der Analysepopulation ROS1 EE dem Datenschnitt EMA-ROS1-Wirksamkeit.</p>

<p>STARTRK -2</p>	<p><u>Zeit bis zu einem ZNS-Progress</u></p> <p>Die Zeit bis zu einem ZNS-Progress ist definiert als die Zeit in Monaten von der ersten Dosierung von Entrectinib bis zur ersten dokumentierten radiologischen ZNS-Krankheitsprogression oder bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Radiologische ZNS-Krankheitsprogression war definiert als das Auftreten einer neuen ZNS-Läsion, bewertet nach den RECIST-Kriterien v1.1 oder der Progression einer anderen ZNS-Läsion nach den ZNS-RECIST-Kriterien.</p> <p>Um die Röntgenexposition zu minimieren, waren für Patienten ohne ZNS-Läsionen zu Studienbeginn (nach Beurteilung des Studienarztes) keine Gehirnschans im 8-wöchigen Rhythmus vorgesehen.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Zeit bis zum ZNS-Progress wird als mediane Zeit bis zum Progress innerhalb des ZNS in Monaten unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 25 % Perzentil und dem 95 % -KI sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Anteil der zensierten Patienten wird ergänzend dargestellt.</p> <p>Folgende <u>Zensierungsregel</u> wurde angewendet:</p> <p>Patienten ohne radiologisch bestätigte ZNS-Progression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert.</p> <p>Die vorliegende Auswertung der Zeit bis zum ZNS-Progress basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate Follow-Up nach erstem Ansprechen hatten, sowie eine ZNS-Beteiligung und zu Studienbeginn nach RECIST v1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (ROS1 EE-ZNS-RECIST).</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>
-----------------------	---

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	ja	ja	ja	ja	n.a.

Die für den Endpunkt PFS berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt PFS als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Sowohl die Ergebnisse des Vergleichs der STARTRK-2 mit der EUCROSS als auch mit der Flatiron Health-Datenbank zum Endpunkt PFS bergen eine hohe Unsicherheit, so dass die Effekte groß sein müssen, um eine Relevanz aufzuweisen.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes PFS (BICR, RECIST) Monate [95 %-KI]
NDA	37	17 (45,9)	15,74 [8,31;n.e.]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	78	46 (59)	15,7 [9,99;21,13]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	145	74 (51)	13,63 [10,15; 19,19]

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD: 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

Für Patienten in Behandlung mit Entrectinib betrug das mediane PFS, bewertet durch BICR, 13,63 Monate (95 % KI [10,15; 19,19]).

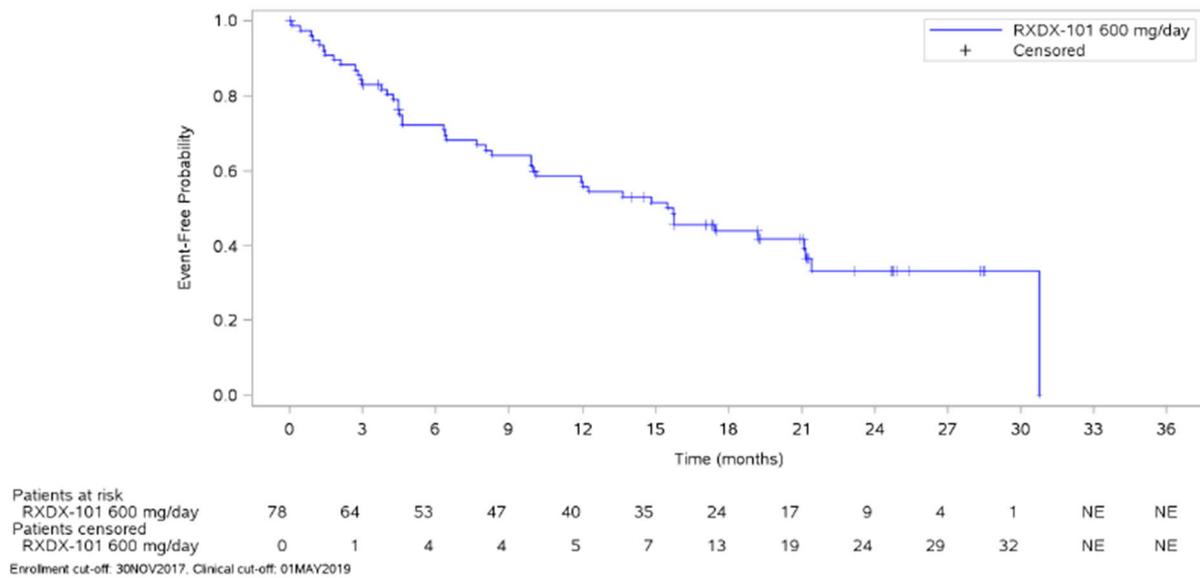


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

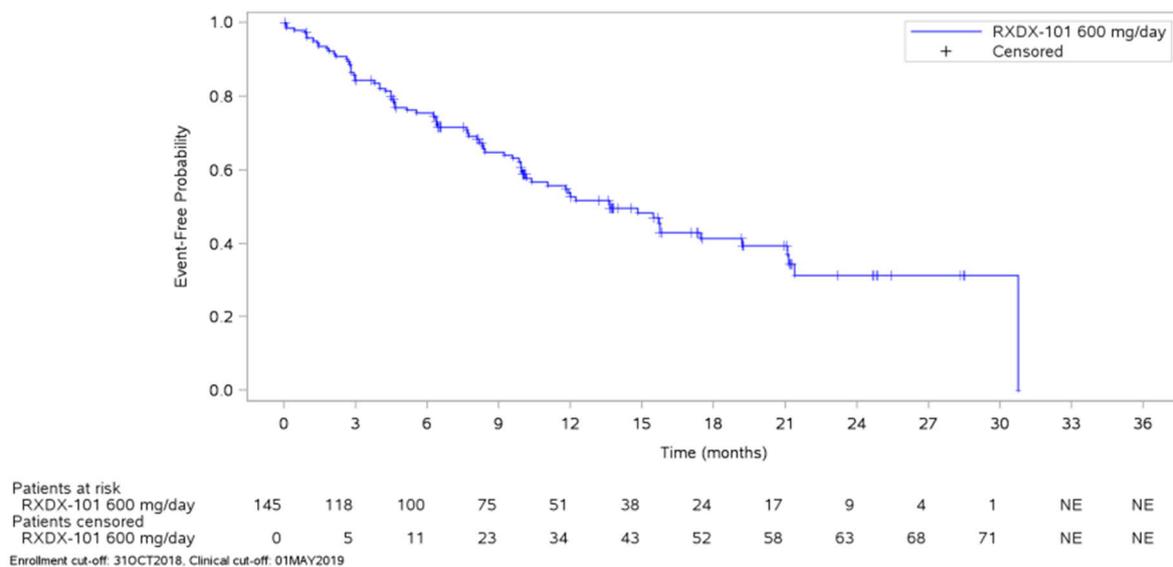


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

STARTRK-2 vs Flatiron Health-Datenbank							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analyse- population N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analyse- populatio n N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Original	78	46 (59,0)	15,69 [9,97; 21,38]	69	50 (72,5)	8,49 [6,18; 10,13]	0,54 [0,34; 0,85]; 0,008
Gewichte t	78	46 (59,0)	15,69 [9,97; 21,38]	69	57 (82,2)	8,82 [7,73; 9,9]	0,57 [0,38; 0,85] 0,006

KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; Datenschnitt Entrectinib: EMA-ROS1-Wirksamkeit: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 01.05.2019
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson;
Quelle: (97)

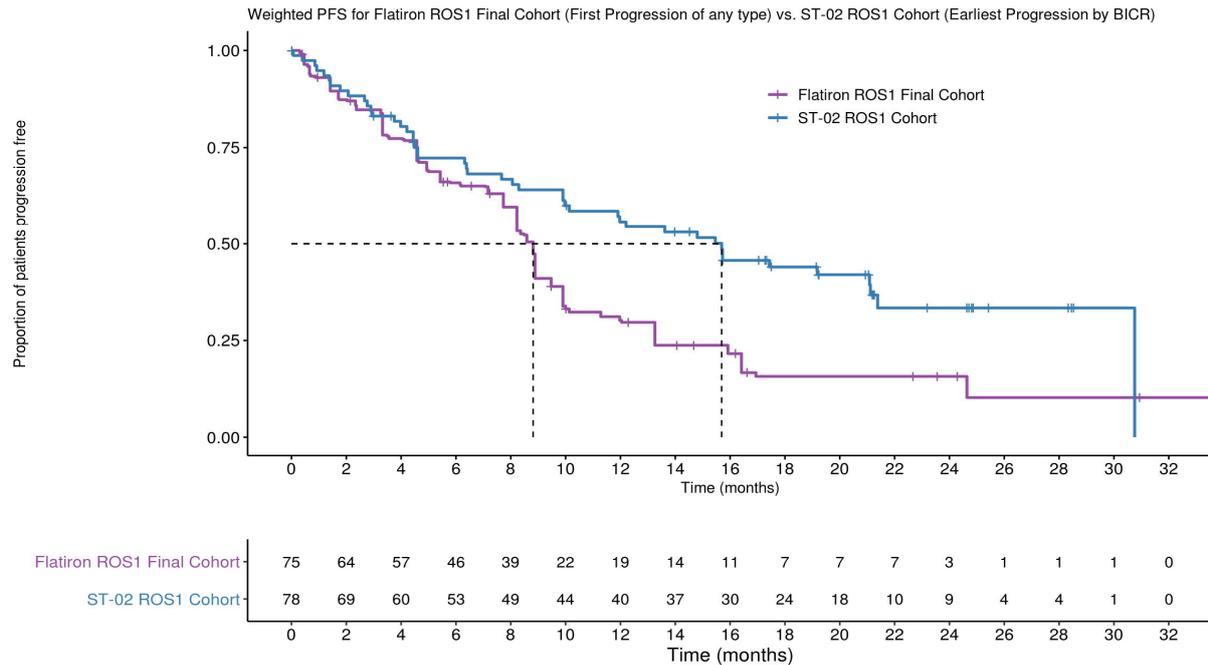


Abbildung 4-16 Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Datenbank

BICR: blinded independent central review; ISE: integrated summary of efficacy; ST-02: STARTRK-2

Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt PFS (erhoben durch den Prüfarzt). Es enthielt alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des HR liegt bei 0,57, das entsprechende 95 -KI beträgt [0,38; 0,85]. Das mediane Progressionsfreie Überleben in der Studienkohorte unter Behandlung mit Entrectinib liegt bei 15,69 Monaten (95 % KI [9,97; 21,38]), das mediane Progressionsfreie Überleben in der Flatiron Health-Kohorte unter Crizotinib-Behandlung liegt bei 8,82 Monaten (95 % KI [7,73; 9,9]).

Um den Einfluss des Propensity Score-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde als Sensitivitätsanalyse die identische TTE-Methode ohne die Gewichtung der beschriebenen Kovariablen verwendet. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 0,54 (95 %-KI von [0,34; 0,85]) von dem der balancierten Kohorten nur unwesentlich abweicht. Trotz der höheren Unsicherheit der Schätzung der Sensitivitätsanalyse konnte ein signifikanter Effekt von Entrectinib im Vergleich zu Crizotinib nachgewiesen werden ($p = 0,008$).

Im Vergleich gegenüber der Flatiron Health-Kohorte zeigt sich sowohl nach Gewichtung der beschriebenen Kovariablen als auch ohne jegliche Adjustierung der Kovariablen (Sensitivitätsanalyse) ein konsistentes Ergebnis der HR und ein positiver statistisch signifikanter Effekt von Entrectinib im Vergleich zu Crizotinib.

Ergänzende Evidenz: Vergleich gegenüber der EUCROSS

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durch den Prüfarzt der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS

STARTRK-2 vs EUCROSS							
	Entrectinib			Crizotinib			
Daten	Analyse- population N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	Analyse- populatio n N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes Überleben Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
Original	78	56 (71,8)	13,83 [9,92; 15,74.]	30	16 (50)	20,09 [10,6; n.e.]	1,55 [0,89; 2,71]
Gewicht	63,3	40,4 (63,8)	17,51 [12,22; 19,32]	30	16 (50)	20,09 [10,6; n.e.]	1,21 [0,89; 1,64]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson; Datenschnitt Entrectinib: EMA-ROS1-Wirksamkeit: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 01.05.2019 Anmerkung Nur Analysen des Prüfarztes im PFS wurden in der EUCROSS veröffentlicht. In der Publikation wurden nur 15 Ereignisse berichtet, jedoch sind im KM Plot 16 ablesbar. Quelle: (111)							

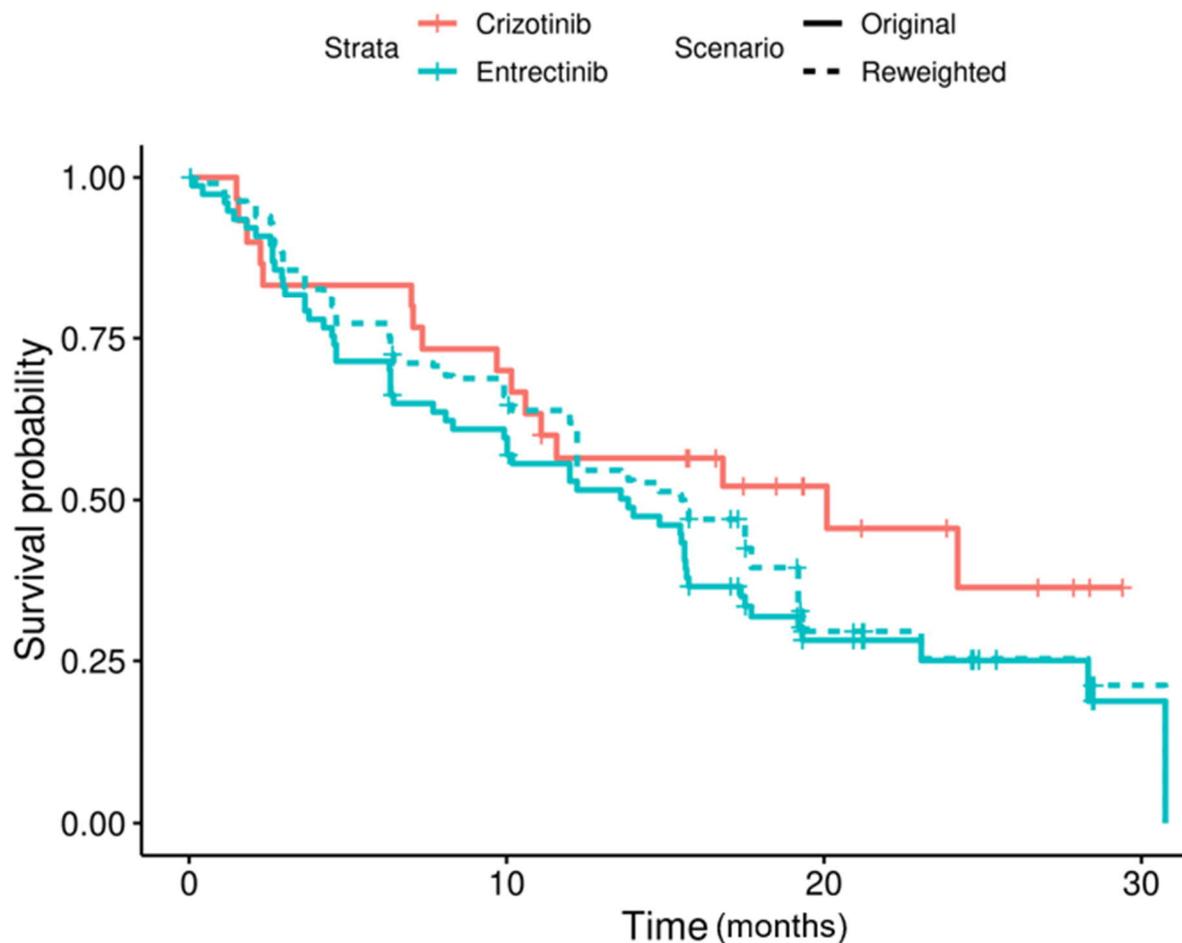


Abbildung 4-17 Kaplan Meier Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC im Vergleich gegenüber der EUCROSS

Der Vergleich mittels MAIC-Analysen basiert auf der Verwendung der bereits beschriebenen Kovariablen. Die Verteilung der Kovariablen nach Balancierung war ausgeglichen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass mittels der balancierten Kohorten eine Reduzierung der Verzerrung und somit eine genauere Effektschätzung möglich ist.

Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox-Regressionsmodell mit dem Endpunkt PFS (erhoben durch den Prüferarzt). Es enthielt alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des HR liegt bei 1,21, das entsprechende 95 -KI beträgt [0,89; 1,64]. Das mediane Progressionsfreie Überleben in der Studienkohorte unter Behandlung mit Entrectinib liegt bei 17,5 Monaten (95 % KI [12,22; 19,32]), das mediane Progressionsfreie Überleben in der EUCROSS-Kohorte bei 20,1 Monaten (95 % KI [10,6; n.e.]).

Um den Einfluss der MAIC-Methode auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde als Sensitivitätsanalyse das identische Cox-Regressionsmodell ohne die Gewichtung der beschriebenen Kovariablen verwendet. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 1,55 (95 %-KI von [0,89; 2,71]) von dem der balancierten Kohorten abweicht. Zudem birgt das

breitere Konfidenzintervall der Sensitivitätsanalyse eine höhere Unsicherheit der Schätzung. Durch die ungleiche Verteilung der Kovariablen zwischen der Studienkohorte der STARTRK-2 und der Studienkohorte der EUCROSS wird eine höhere Verzerrung der Effektschätzung als bei dem nach den Kovariablen adjustierten Vergleich erwartet. Abweichungen beobachtet man vor allem bei den Kovariablen ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sowie ECOG-PS. Es handelt sich folglich in der STARTRK-2-Kohorte um eine Population mit tendenziell schlechterer Prognose im PFS (siehe 4.3.2.3.2.1).

Gegenüber der EUCROSS zeigt sich sowohl im Vergleich mittels der MAIC-Methode als auch im naiven Vergleich (Sensitivitätsanalyse) ein nicht signifikanter negativer Trend, der in der MAIC-Analyse unter Einbeziehung der Kovariablen verringert wird.

Generell besitzen patientenindividuelle Daten einen höheren Informationsgehalt als aggregierte Daten, da man auch über die Verteilung von Kovariablen, wie z.B. Alter, auf Patientenebene verfügt und nicht nur die Verteilung auf Populationsebene zur Verfügung hat. Zudem ist das Risiko von Imbalancen der Kovariablen zwischen den Kohorten nach Anwenden einer Adjustierung im Vergleich mit den patientenindividuellen Daten der Flatiron Health-Kohorte geringer als im Vergleich mit den aggregierten Daten der EUCROSS. Da potenzielle Imbalancen zu Verzerrungen im Behandlungseffekt führen können, birgt somit der Vergleich zur EUCROSS Studie ein höheres Verzerrungspotential gegenüber dem Vergleich zur Flatiron-Health Registerdatenbank. Daraus können die unterschiedlichen Ergebnisse aus den Vergleichen mittels Propensity Score und MAIC resultieren.

Zeit bis zum ZNS-Progress

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC mit ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE-ZNS-RECIST			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	medianes ZNS-PFS (BICR, RECIST) Monate [95 %-KI]
NDA	17	10 (58,8)	7,69 [2,96;n.e.]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	31	22 (71)	8,31 [3,78;16,13]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	43	28 (65,1)	8,8 [6,67; 15,74]

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien v1.1; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; ZNS-PFS: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit ZNS-Beteiligung zur Baseline
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD: 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle Anhang 4-G

Die Auswertung nach RECIST v1.1 zeigte eine Zeit bis zum Progress von ZNS-Metastasen von 8,8 Monaten (95 %-KI [6,67; 15,74]) unter Entrectinib.

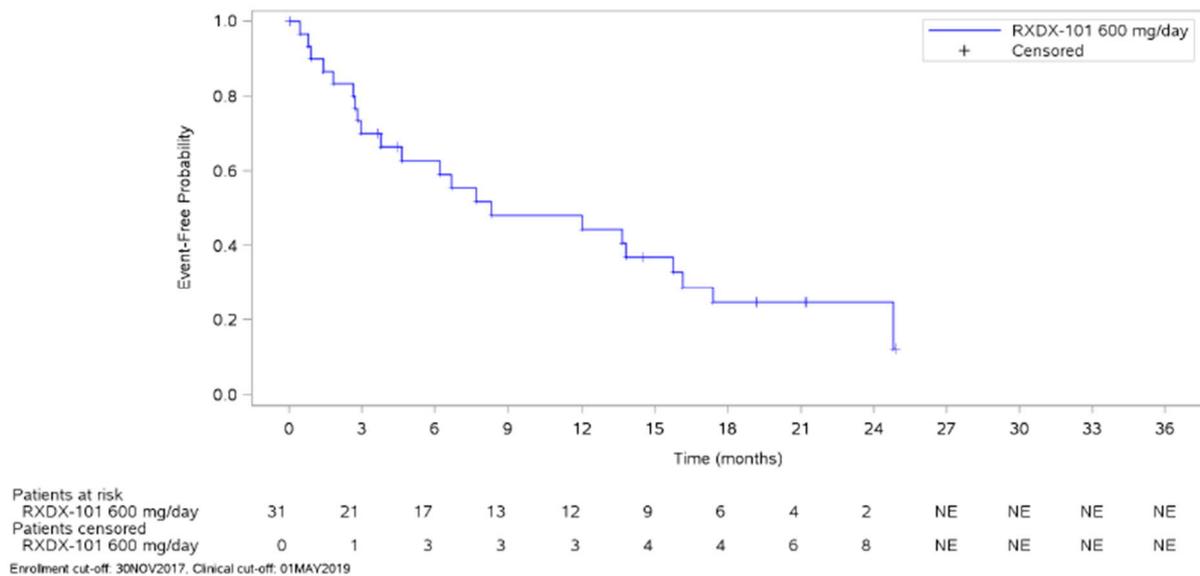


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

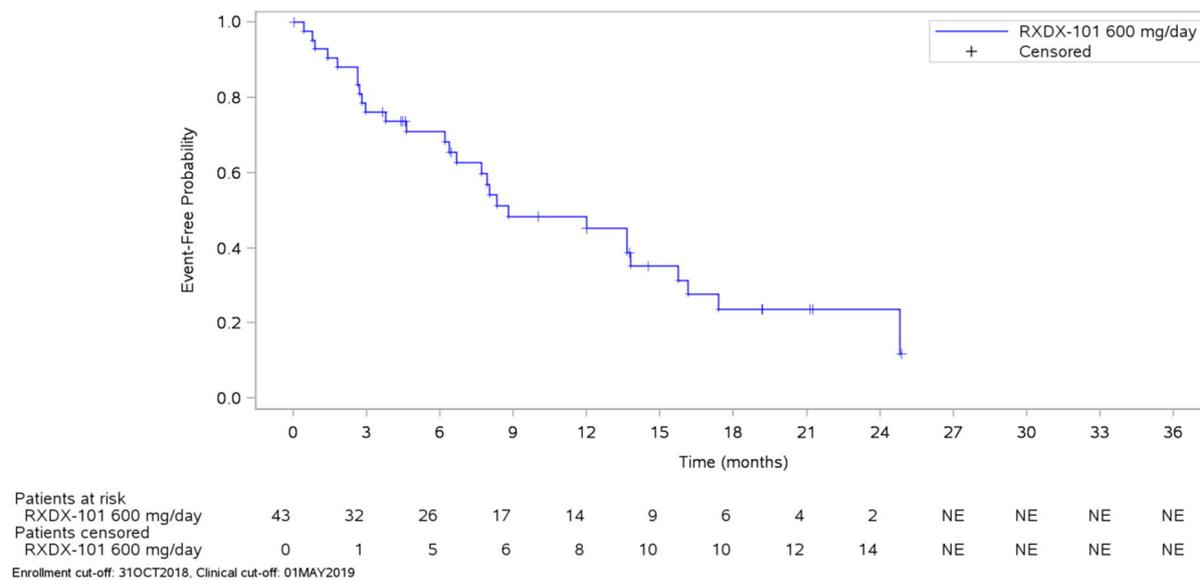


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

4.3.2.3.3.4 EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK-2	<p>Der EQ-5D ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der Lebensqualität mittels verschiedener gesundheitsbezogener Dimensionen. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde zur Bewertung des Gesundheitszustands die EQ-5D VAS herangezogen. Alle weiteren gesundheitsbezogenen Dimensionen wie Mobilität des Patienten, seine Möglichkeit der Selbstversorgung, die Fähigkeit, alltäglichen und gewohnten Aktivitäten nachzugehen, Schmerzen und Unwohlsein wie auch Angst und Depressionen wurden im vorliegenden Dossier nicht verwendet.</p> <p>Mittels der EQ-5D VAS gibt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich zwischen 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) an.</p> <p>Die Patienten dokumentierten die Wahrnehmung ihres derzeitigen Gesundheitszustandes in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens.</p> <p>In der STARTRK-2 wurde der EQ-5D zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: Vor der ersten Dosierung am 1. Tag des ersten Behandlungszyklus von Entrectinib zu Studienbeginn, in den folgenden Behandlungszyklen jeweils an Tag 1 vor Dosierung von Entrectinib und zu Behandlungsende.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden TTE Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores um die MID von mindestens 7 mm gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch eine MID von 10 mm dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ROS1 EE, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Die für den Endpunkt EQ-5D VAS berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt EQ-5D VAS als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-65) liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-ROS1-Wirksamkeit bis zum Zyklus 17 bei über 70 %.

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

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Visite	Datenschnitt			
	NDA		EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	
	N	Minimum n (%)	N	Minimum n (%)
Zyklus 1	37	91,9	78	100
Zyklus 2	33	87,9	72	90,3
Zyklus 3	32	87,5	68	89,7
Zyklus 4	32	81,3	67	88,1
Zyklus 5	31	93,5	65	96,9
Zyklus 6	31	83,9	63	90,5
Zyklus 7	30	86,7	60	93,3
Zyklus 8	28	89,3	56	92,9
Zyklus 9	25	100	51	100
Zyklus 10	25	96	51	96,1
Zyklus 11	24	100	50	98
Zyklus 12	24	87,5	49	91,8
Zyklus 13	22	95,5	46	97,8
Zyklus 14	22	100	45	97,8
Zyklus 15	22	95,5	44	100
Zyklus 16	21	71,4	41	95,1
Zyklus 17	18	77,8	39	100
Zyklus 18	15	53,3	38	92,1
Zyklus 19	13	61,5	36	91,7
Zyklus 20	9	100	36	88,9
Zyklus 21	7	57,1	29	89,7
Zyklus 22	7	28,6	29	86,2

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

Zyklus 23	4	25	21	85,7
Zyklus 24	1	100	20	90
Zyklus 25	1	0	15	86,7
Zyklus 26	-	-	14	85,7
Zyklus 27	-	-	11	72,7
Zyklus 28	-	-	10	90
Zyklus 29	-	-	9	77,8
Zyklus 30	-	-	7	71,4
Zyklus 31	-	-	7	71,4
Zyklus 32	-	-	6	83,3
Zyklus 33	-	-	2	100
Zyklus 34	-	-	1	0
Zyklus 35	-	-	1	0
Behandlungsende	13	38,5	39	69,2

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019
 Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm Monate [95 %-KI]
NDA	37	19 (51,4)	11,93 [4,37;17,54]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	78	41 (52,6)	11,93 [4,63;20,27]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	145	69 (47,6)	11,93 [6,41; 17,54]

KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD:
 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

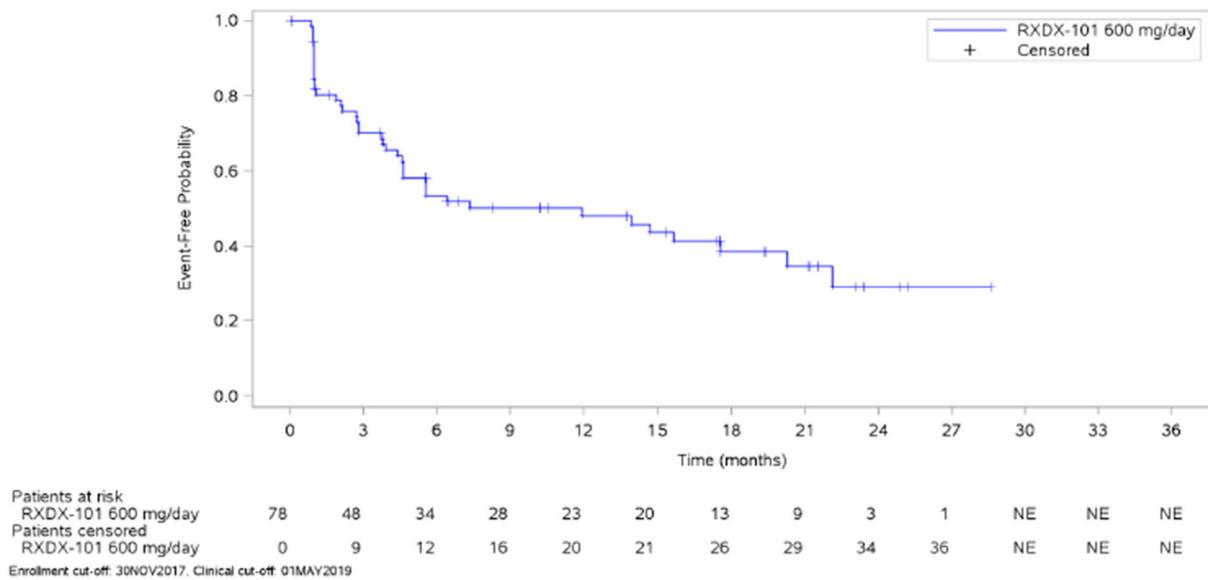


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

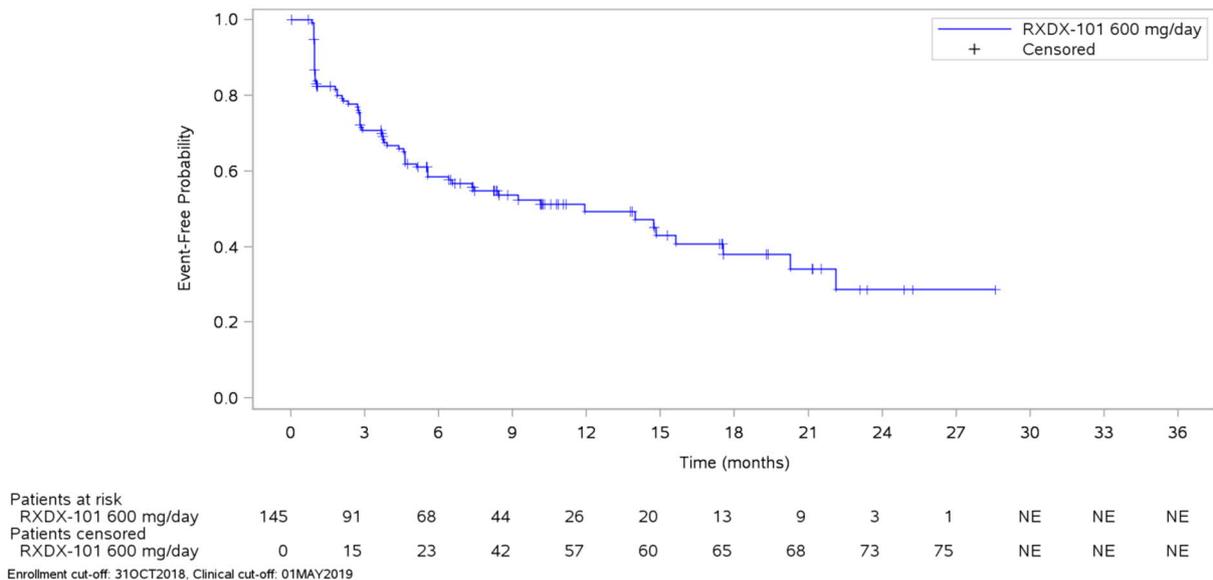
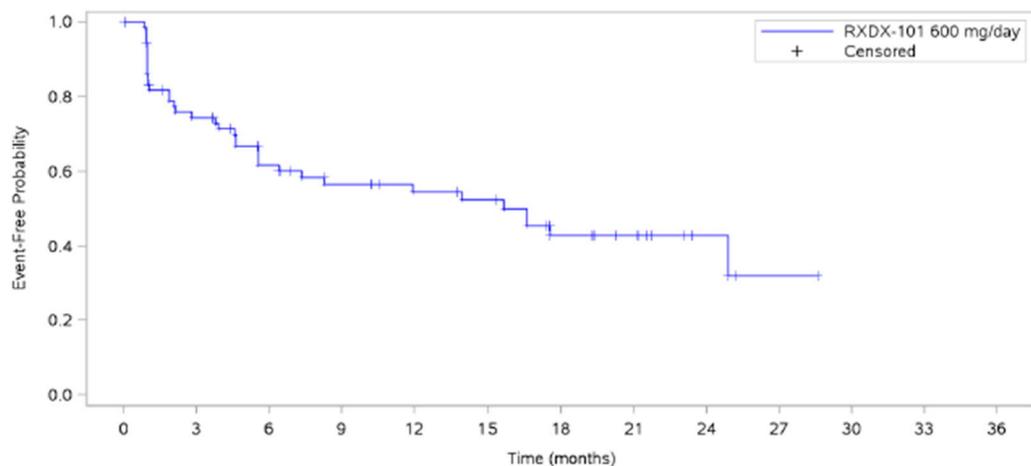


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE			
Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm Monate [95 %-KI]
NDA	37	17 (45,9)	15,61 [5,55;17,54]
EMA-ROS1-Wirksamkeit	78	36 (46,2)	16,56 [6,41;n.e.]
EMA-D194-ROS1- Wirksamkeit	145	61 (42,1)	16,56 [8,41; n.e.]

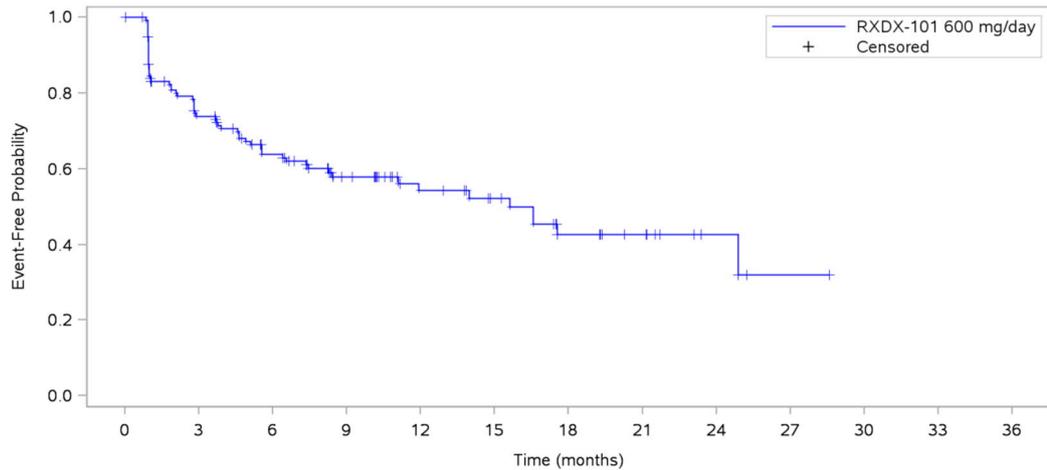
KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD:
 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	51	38	31	26	24	15	10	4	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	9	14	18	22	23	28	33	39	41	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	95	73	48	30	24	15	10	4	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	15	25	44	60	65	70	75	81	83	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Für Patienten, die mit Entrectinib behandelt wurden, betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 mm auf der VAS des EQ-5D 16,56 Monate (95 %-KI [8,41; n.e.]). Eine Verschlechterung um eine MID von 7 mm wurde im Median nach 11,93 Monaten (95 %-KI [6,41; 17,54]) beobachtet.

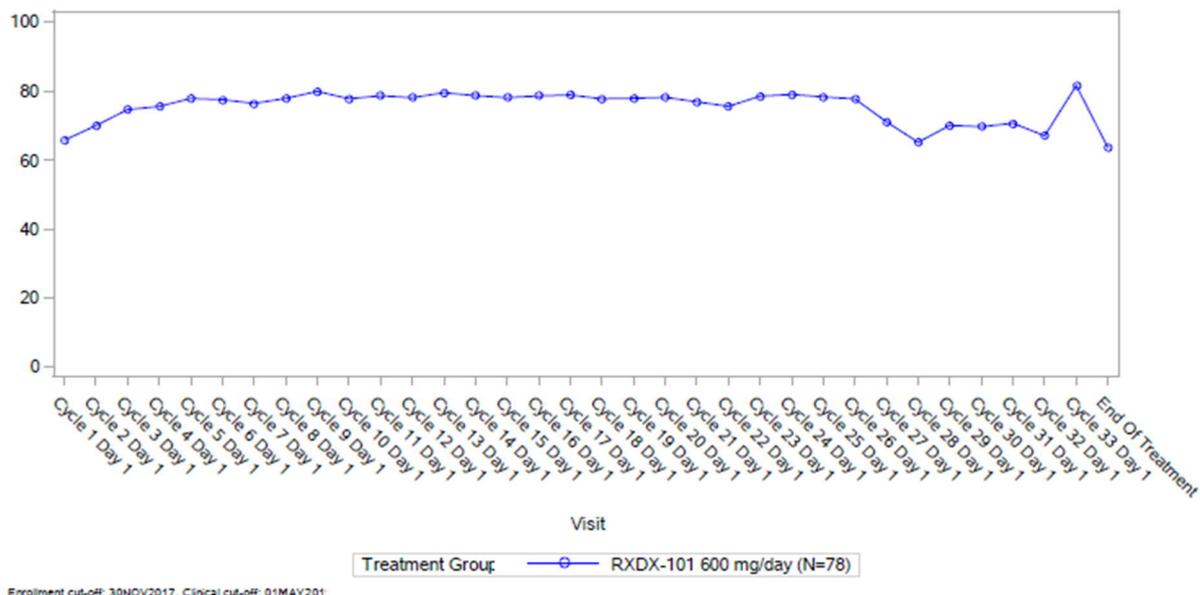


Abbildung 4-24: Mittelwerte der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

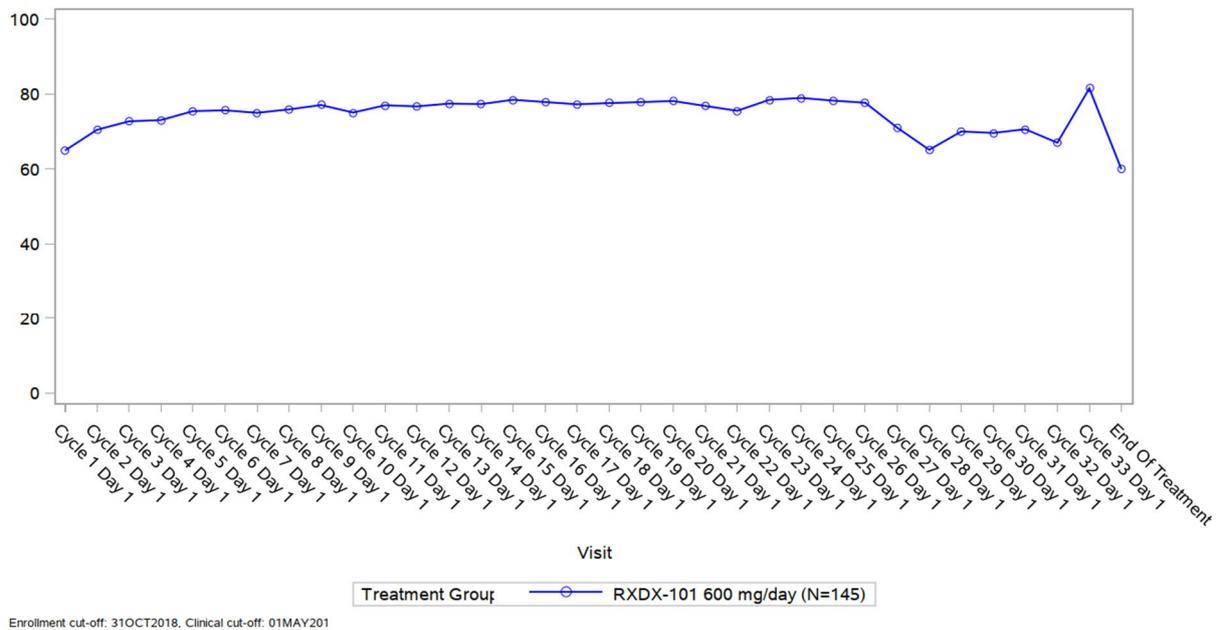


Abbildung 4-25: Mittelwerte der EQ-5D VAS der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Die Darstellung der Mittelwerte zeigt, dass es zu Beginn zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands kommt und dass dieser Effekt über lange Zeit beibehalten wird.

4.3.2.3.3.5 EORTC QLQ-C30 - Symptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen (112). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (3 Fragen) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) • Schmerzen (2 Fragen) • Dyspnoe (1 Frage) • Schlafstörungen (1 Frage) • Appetitverlust (1 Frage) • Obstipation (1 Frage) • Diarrhoe (1 Frage) <p>In der STARTRK-2 wurde der EORTC QLQ-C30 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: Vor der ersten Dosierung am 1. Tag des ersten Behandlungszyklus von Entrectinib zu Studienbeginn, in den folgenden Behandlungszyklen jeweils an Tag 1 vor Dosierung von Entrectinib und zu Behandlungsende.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen und der ersten Dosis Entrectinib des entsprechenden Behandlungszyklus.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (36):</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden TTE Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet war, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet“. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ROS1 EE, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Die für die Endpunkte zur Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30) berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-64) liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-ROS1-Wirksamkeit bis zum Zyklus 33 bei über 70 %.

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

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten für QLQ-C30 – Symptomatik - der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Visite	Datenschnitt			
	NDA		EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit	
	N	Minimum n (%)	N	Minimum n (%)
Zyklus 1	142	97,9	142	100
Zyklus 2	125	91,9	125	88,9
Zyklus 3	114	87,0	114	94,1
Zyklus 4	115	89,8	115	95,5
Zyklus 5	116	93,5	116	98,5
Zyklus 6	109	90,1	109	95,2
Zyklus 7	104	92,0	104	95
Zyklus 8	96	90,6	96	92,9

Zyklus 9	96	98,0	96	100
Zyklus 10	85	95,5	85	98
Zyklus 11	76	95,0	76	100
Zyklus 12	69	90,8	69	91,8
Zyklus 13	61	92,4	61	97,8
Zyklus 14	57	95,0	57	97,8
Zyklus 15	54	94,7	54	100
Zyklus 16	47	94,0	47	95,1
Zyklus 17	44	97,8	44	100
Zyklus 18	37	90,2	37	92,1
Zyklus 19	33	91,7	33	88,9
Zyklus 20	32	88,9	32	88,9
Zyklus 21	26	89,7	26	89,7
Zyklus 22	25	86,2	25	86,2
Zyklus 23	18	85,7	18	85,7
Zyklus 24	18	90,0	18	90
Zyklus 25	13	86,7	13	86,7
Zyklus 26	12	85,7	12	85,7
Zyklus 27	8	72,7	8	72,7
Zyklus 28	9	90,0	9	90
Zyklus 29	7	77,8	7	77,8
Zyklus 30	5	71,4	5	71,4
Zyklus 31	5	71,4	5	71,4
Zyklus 32	5	83,3	5	83,3
Zyklus 33	2	100,0	2	100
Zyklus 34	0	0,0	0	0
Zyklus 35	0	0,0	0	0
Behandlungsende	43	67,2	43	71,8
N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: minimale Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Datenschnitt: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019 Quelle: Anhang 4-G				

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE		
Datenschnitt	NDA	EMA-ROS1-Wirksamkeit

Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]
Fatigue	17/37 (45,9)	11,93 [1,87;n.e.]	40/78 (51,3)	11,93 [3,65;22,11]
Übelkeit und Erbrechen	14/37 (37,8)	13,83 [9,23;n.e.]	36/78 (46,2)	13,83 [6,41;n.e.]
Schmerzen	17/37 (45,9)	11,99 [6,47;n.e.]	42/78 (53,8)	9,3 [6,47;14,72]
Dyspnoe	12/37 (32,4)	n.e. [13,9;n.e.]	36/78 (46,2)	14,72 [5,68;n.e.]
Schlafstörungen	13/37 (35,1)	18,04 [11,96;n.e.]	30/78 (38,5)	18,04 [11,96;n.e.]
Appetitverlust	10/37 (27)	18,04 [14,72;n.e.]	25/78 (32,1)	23,95 [18,04;n.e.]
Obstipation	24/37 (64,9)	1,87 [0,95;8,31]	56/78 (71,8)	1,81 [0,99;2,14]
Diarrhoe	24/37 (64,9)	4,19 [1,87;7,56]	51/78 (65,4)	2,79 [1,87;5,49]

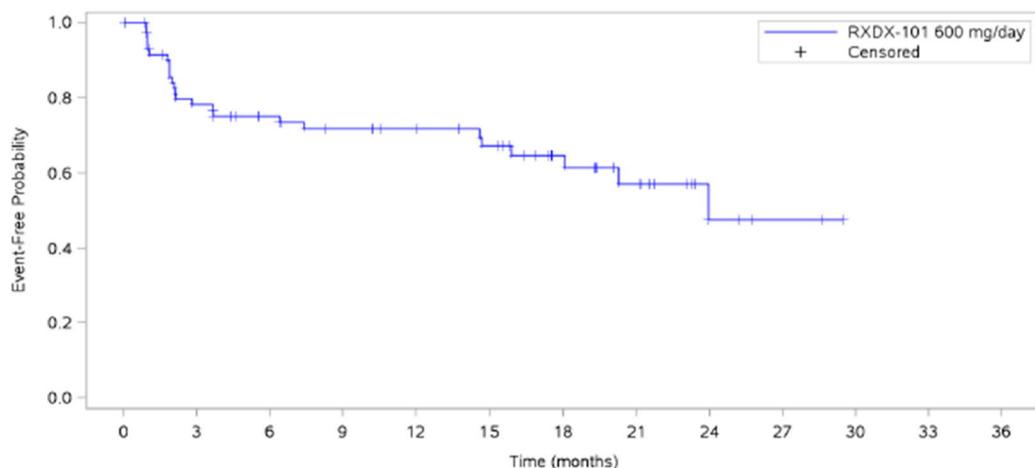
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Datenschnitt	NDA		EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]
Fatigue	17/37 (45,9)	11,93 [1,87;n.e.]	77/145 (53,1)	5,62 [3,48; 14,82]
Übelkeit und Erbrechen	14/37 (37,8)	13,83 [9,23;n.e.]	64/145 (44,1)	13,83 [7,36; n.e.]
Schmerzen	17/37 (45,9)	11,99 [6,47;n.e.]	72/145 (49,7)	9,30 [7,33;13,83]

Dyspnoe	12/37 (32,4)	n.e. [13,9;n.e.]	67/145 (46,2)	13,90 [5,68; 20,27]
Schlafstörungen	13/37 (35,1)	18,04 [11,96;n.e.]	43/145 (29,7)	n.e. [15,67; n.e.]
Appetitverlust	10/37 (27)	18,04 [14,72;n.e.]	46/145 (31,7)	23,95 [18,04;n.e.]
Obstipation	24/37 (64,9)	1,87 [0,95;8,31]	105/145 (72,4)	1,81 [1,02; 2,33]
Diarrhoe	24/37 (64,9)	4,19 [1,87;7,56]	90/145 (62,1)	3,75 [2,79; 6,34]

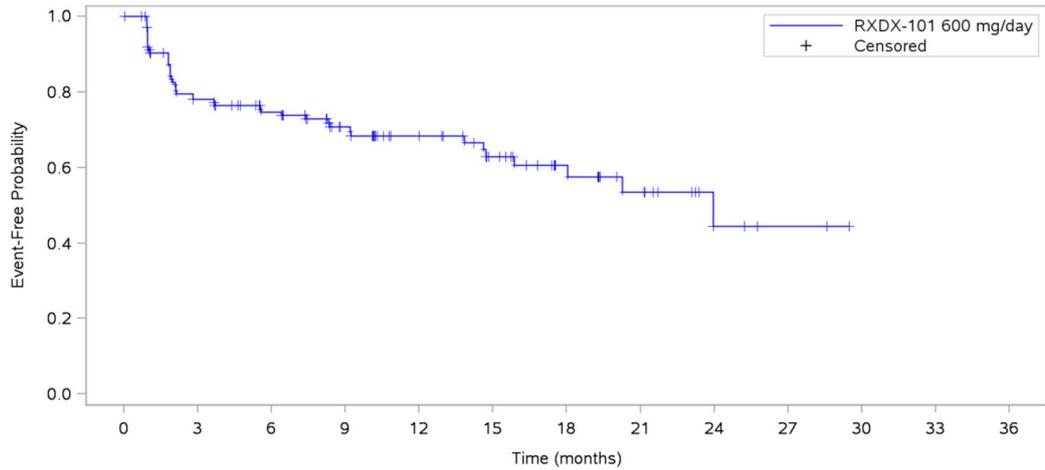
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD: 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	53	45	39	33	30	20	13	4	2	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	10	16	20	26	27	36	41	49	51	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

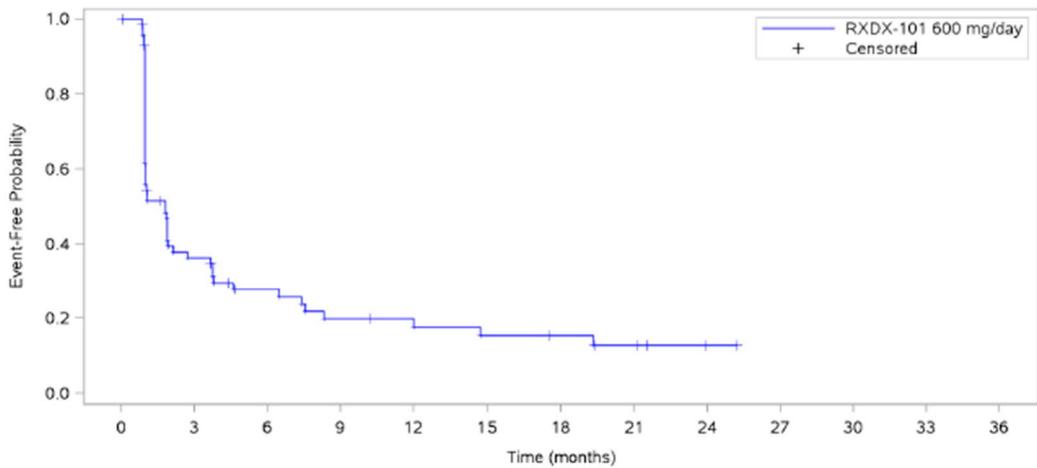
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	100	85	62	41	31	20	13	4	2	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	16	27	46	65	72	82	87	95	97	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

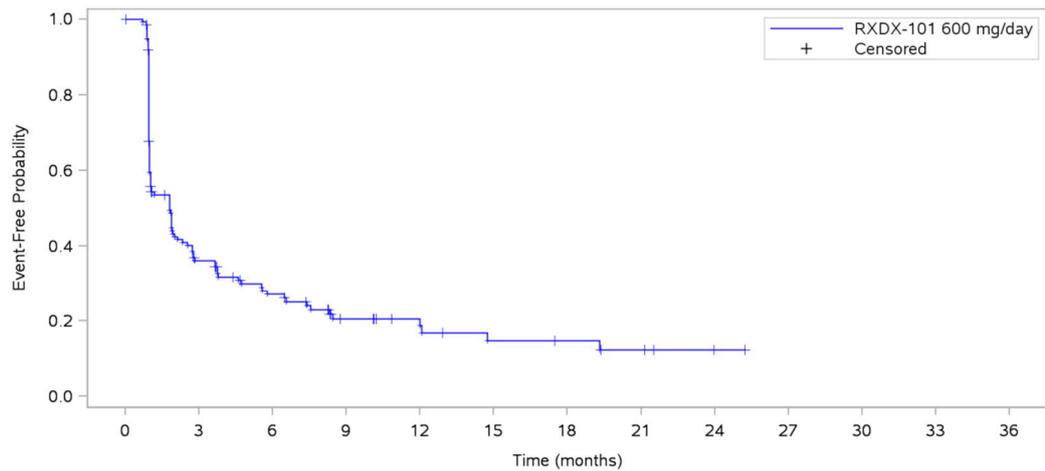
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	24	14	10	8	7	6	4	1	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	10	15	15	16	16	17	18	21	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

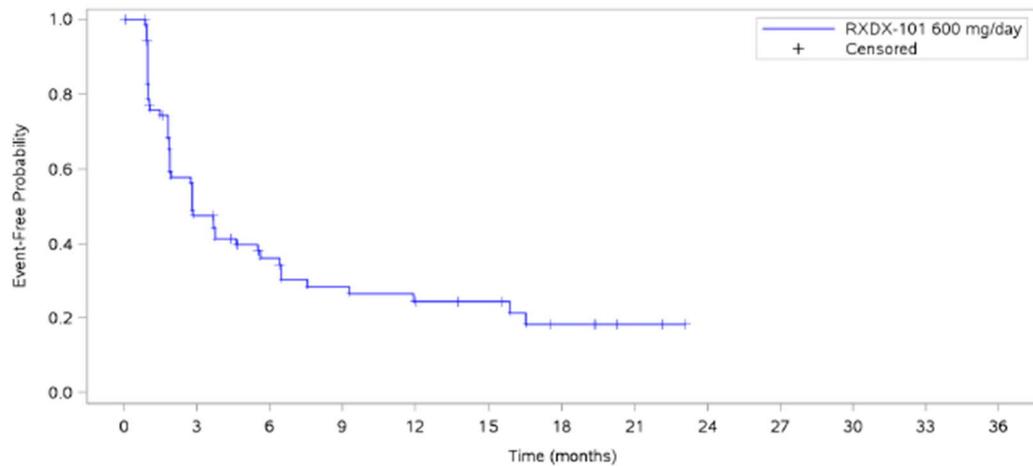
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	45	28	15	10	7	6	4	1	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	15	22	29	33	34	35	36	39	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

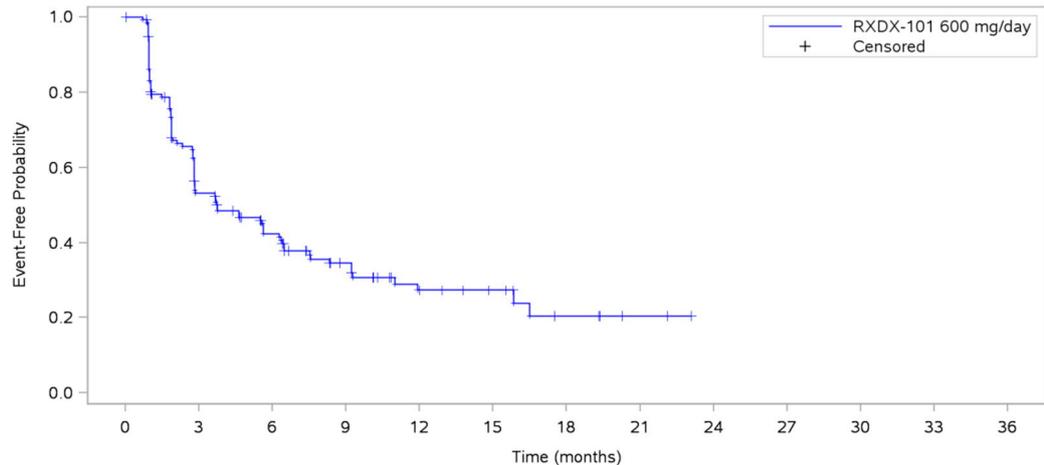
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	32	20	14	11	9	5	2	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	10	15	17	18	20	22	25	NE	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

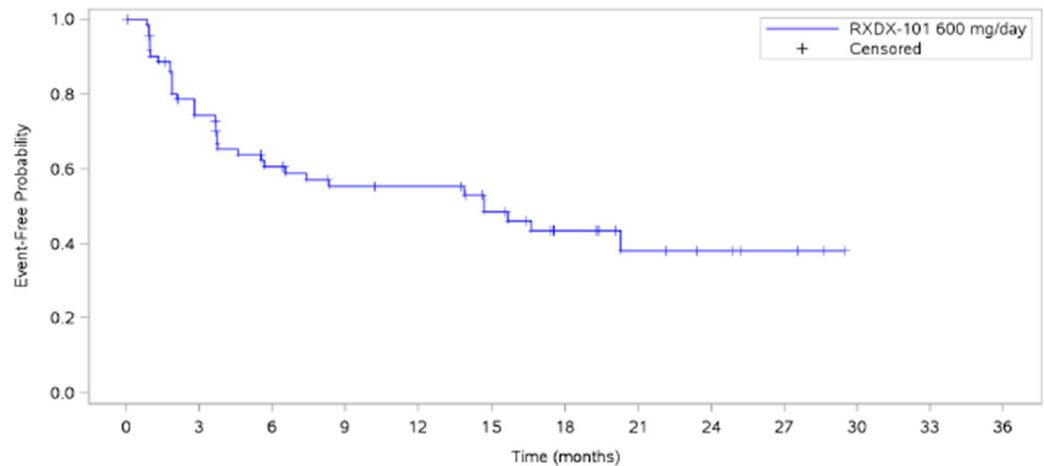
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk														
RXDX-101 600 mg/day	145	68	48	28	14	10	5	2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored														
RXDX-101 600 mg/day	0	15	22	34	43	47	50	53	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

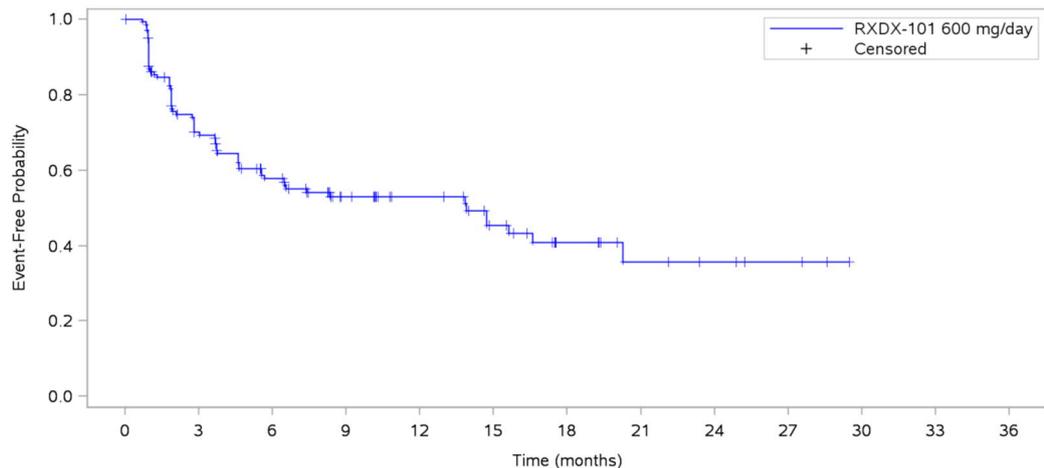
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk														
RXDX-101 600 mg/day	78	51	38	30	27	21	13	7	5	3	NE	NE	NE	NE
Patients censored														
RXDX-101 600 mg/day	0	9	13	18	21	24	30	35	37	39	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

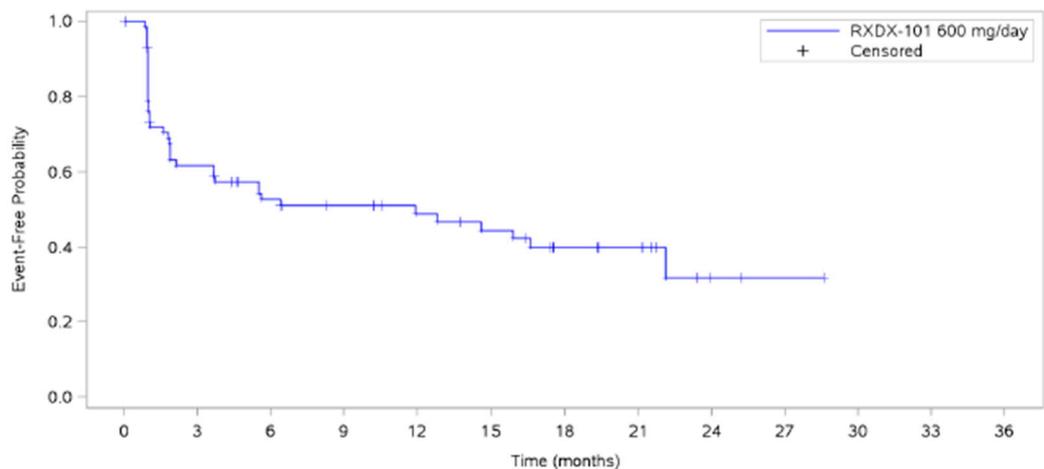
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk														
RXDX-101 600 mg/day	145	90	67	43	31	22	13	7	5	3	NE	NE	NE	
Patients censored														
RXDX-101 600 mg/day	0	15	23	42	54	59	66	71	73	75	NE	NE	NE	

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

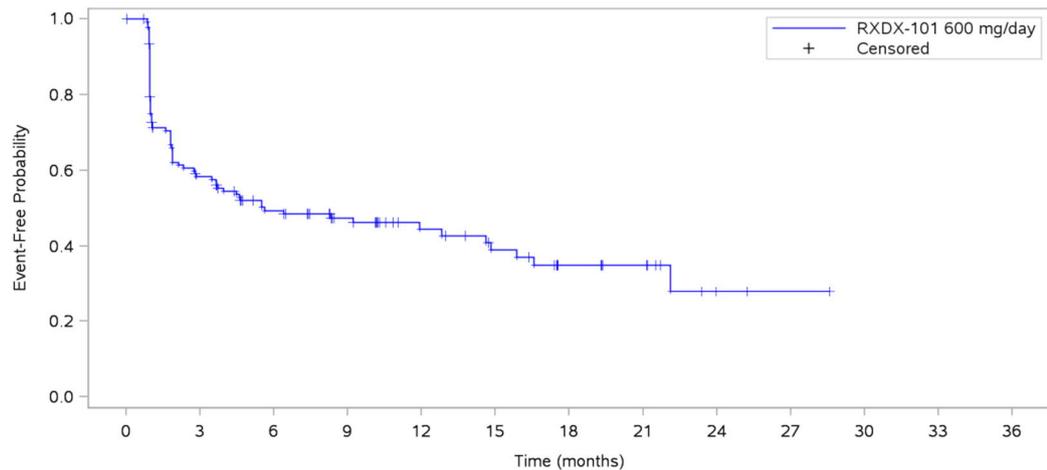
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk														
RXDX-101 600 mg/day	78	43	33	27	23	20	13	9	2	1	NE	NE	NE	
Patients censored														
RXDX-101 600 mg/day	0	8	12	17	20	21	26	30	36	37	NE	NE	NE	

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

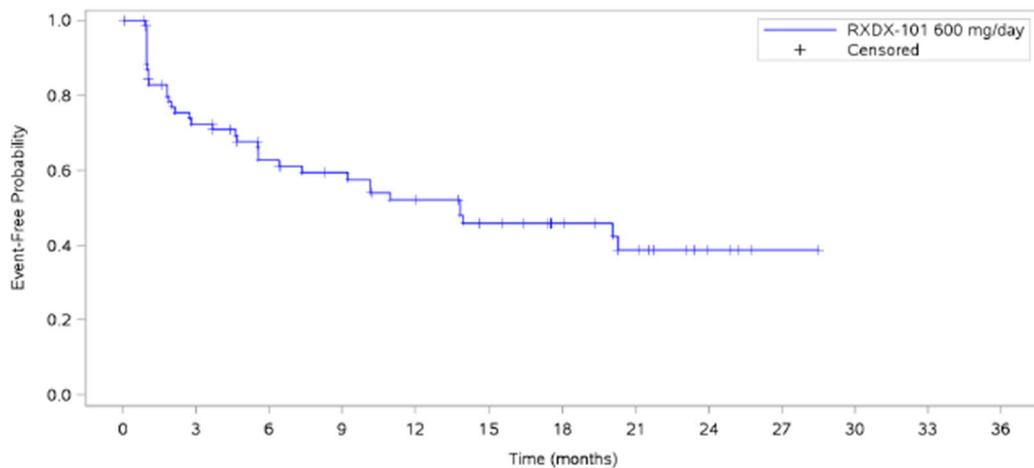
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	76	57	39	26	20	13	9	2	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	13	21	37	48	51	56	60	66	67	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

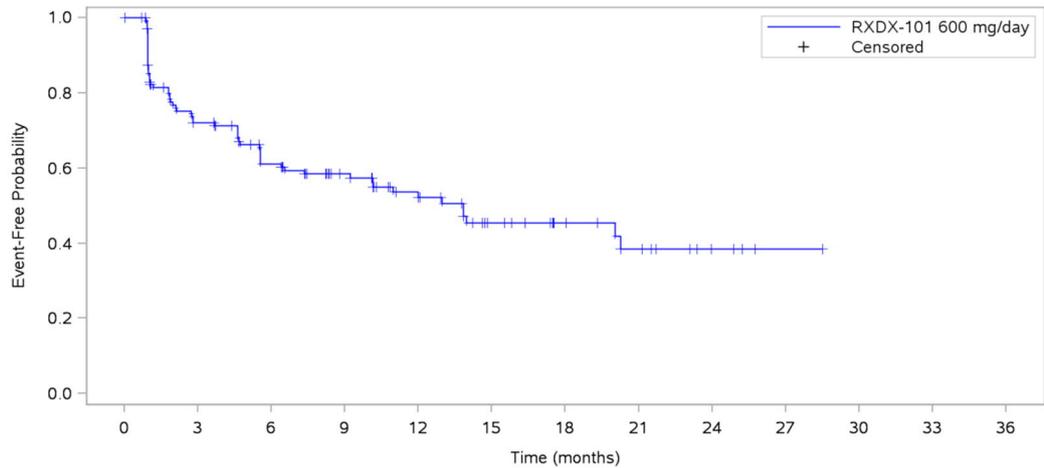
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	49	38	33	27	21	15	10	4	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	10	15	18	20	23	29	32	38	41	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

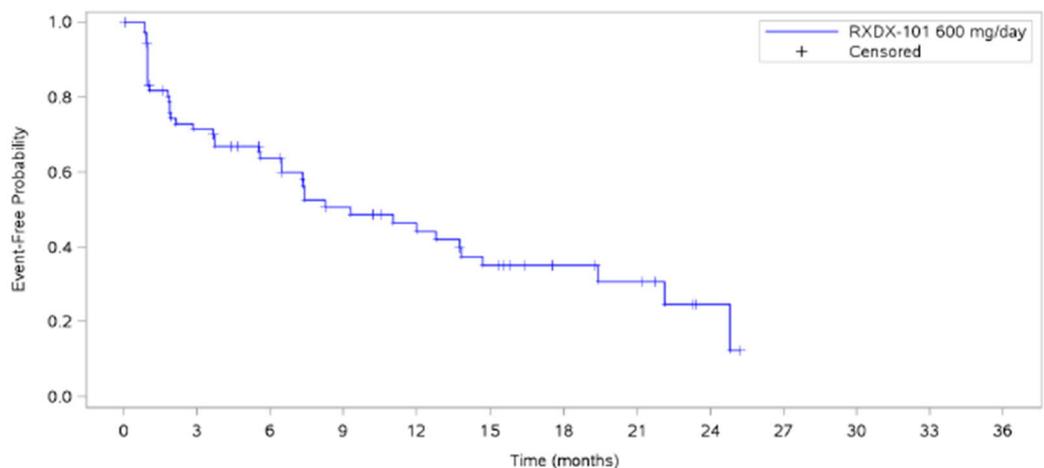
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	92	71	54	35	22	15	10	4	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	16	24	38	52	61	68	71	77	80	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

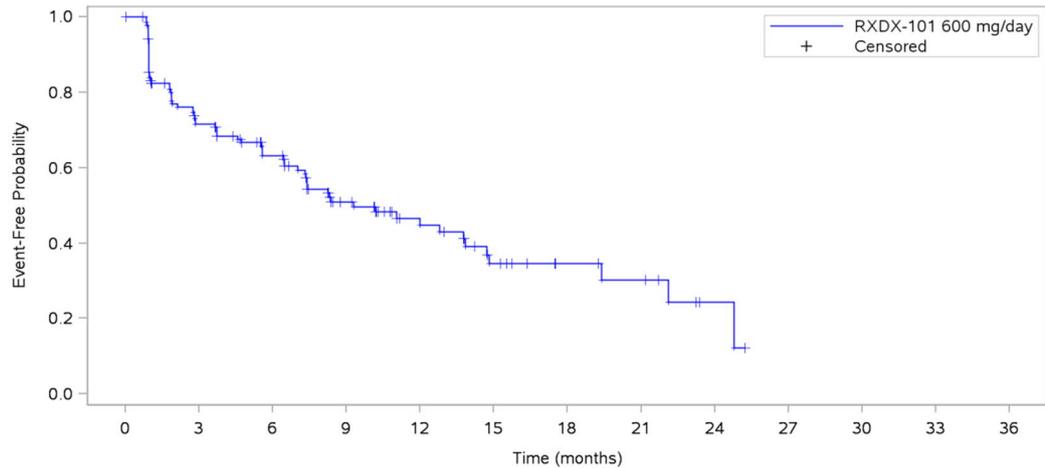
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	49	38	26	20	15	9	7	2	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	9	15	20	23	24	30	31	35	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

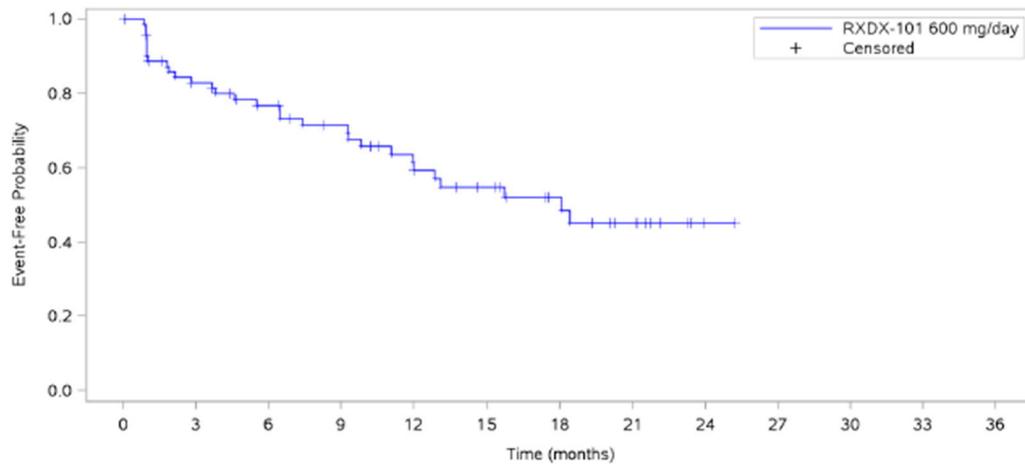
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	92	72	40	25	15	9	7	2	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	15	25	45	56	61	67	68	72	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

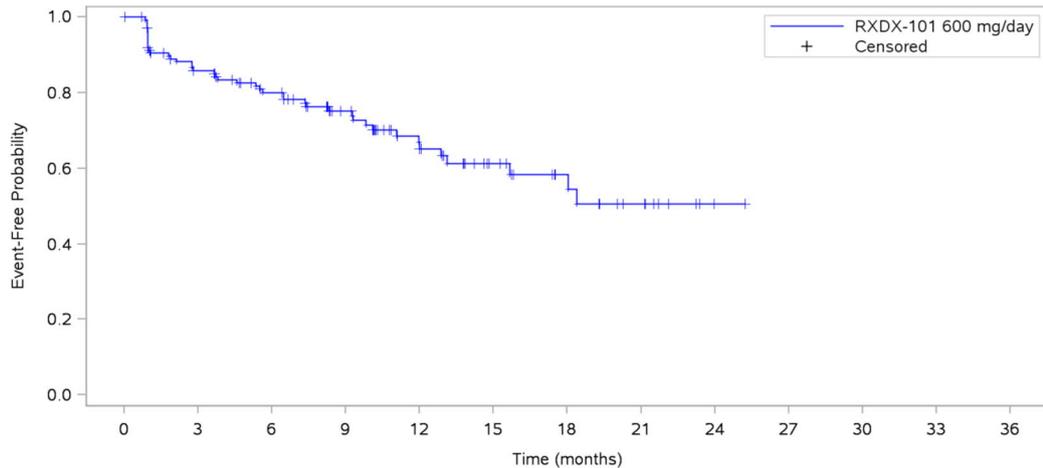
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	56	47	38	26	22	15	9	1	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	10	15	21	27	29	35	39	47	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	110	92	62	36	23	15	9	1	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	16	27	52	71	82	89	93	101	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Für Patienten in Behandlung mit Entrectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Appetits 23,95 Monate (95 % KI [18,04; n.e.]). Eine Verschlechterung von Dyspnoe trat im Median nach 13,90 Monaten (95 % KI [5,68; 20,27]) auf. Bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen dauerte es bei Patienten in Behandlung 13,83 Monate (95 % KI [7,36; n.e.]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen betrug n.e. Monate (95 % KI [15,67; n.e.]).

Für die Symptome Obstipation (1,81 Monate, 95 % KI [1,02; 2,33]) und Diarrhoe (3,75 Monate, 95 % KI [2,79; 6,34]) war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu den übrigen Symptomen kürzer.

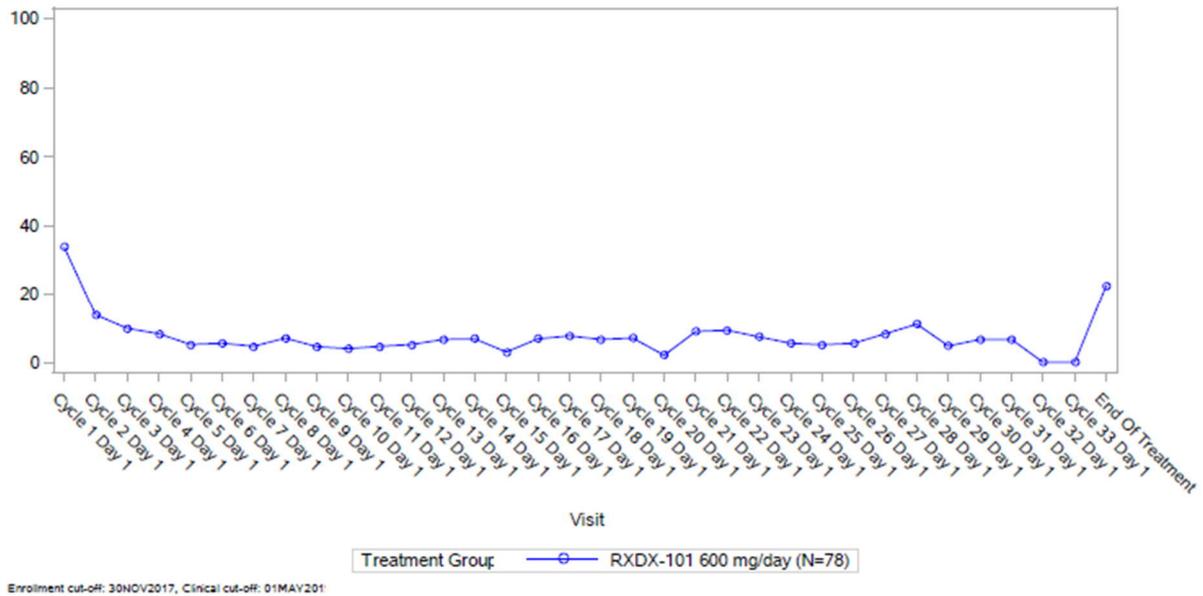


Abbildung 4-42: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

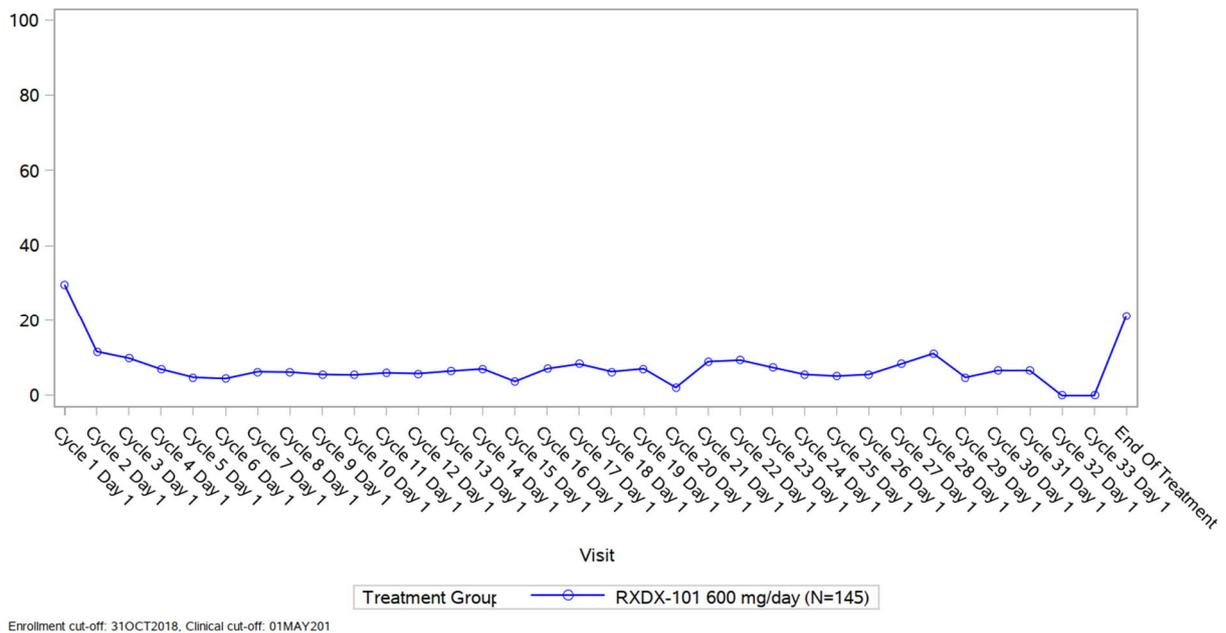


Abbildung 4-43: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

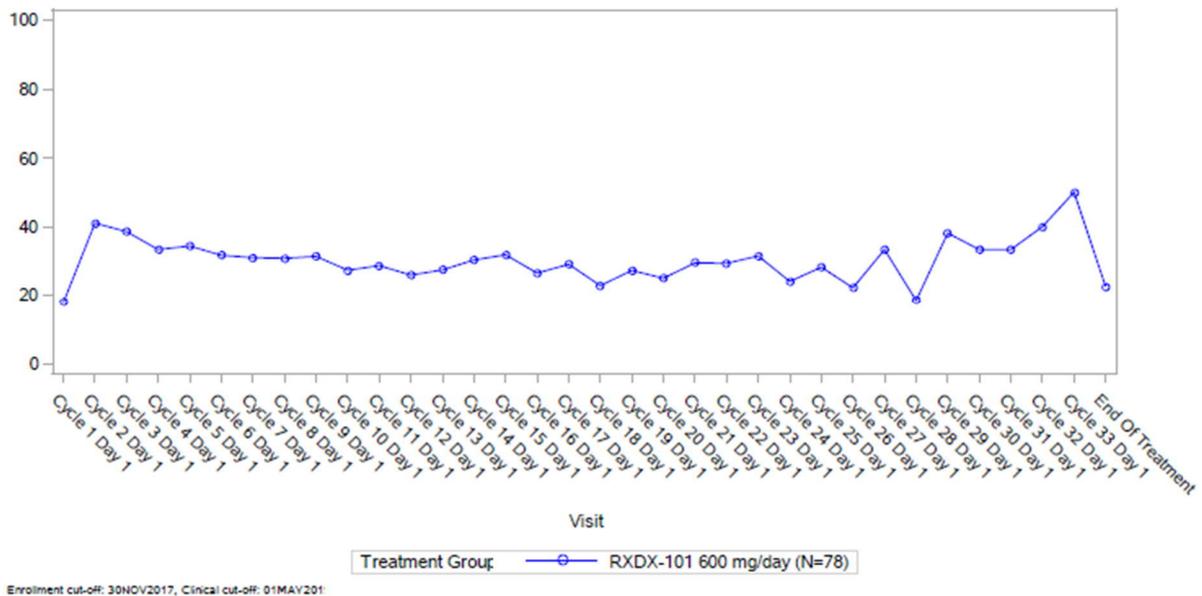


Abbildung 4-44: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

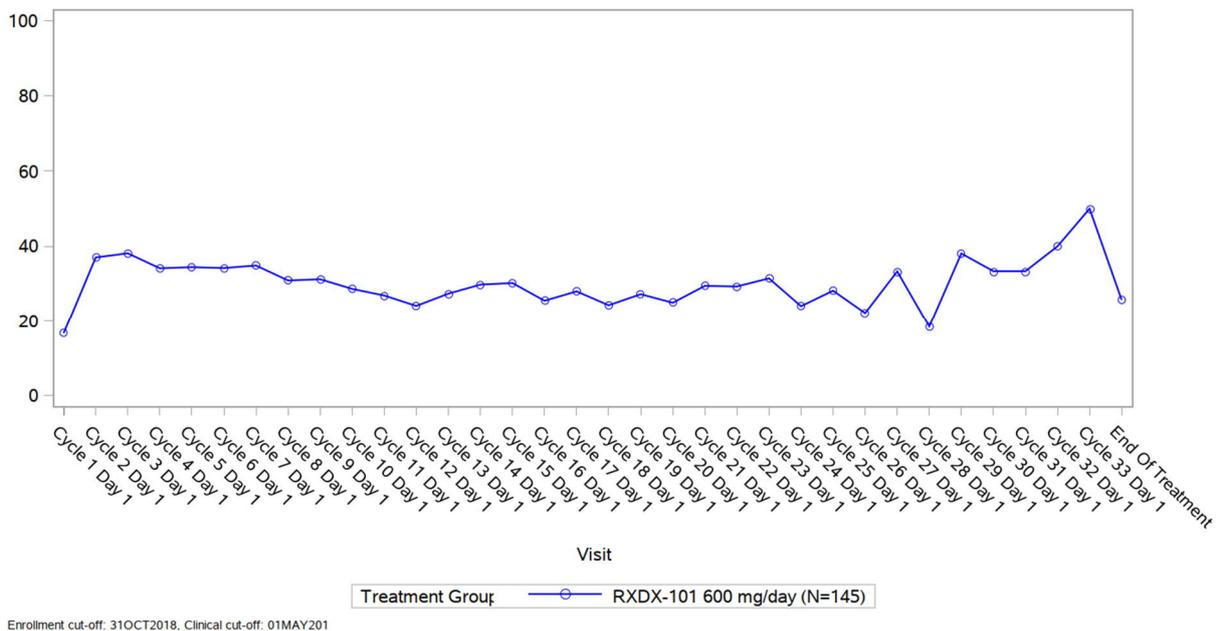


Abbildung 4-45: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

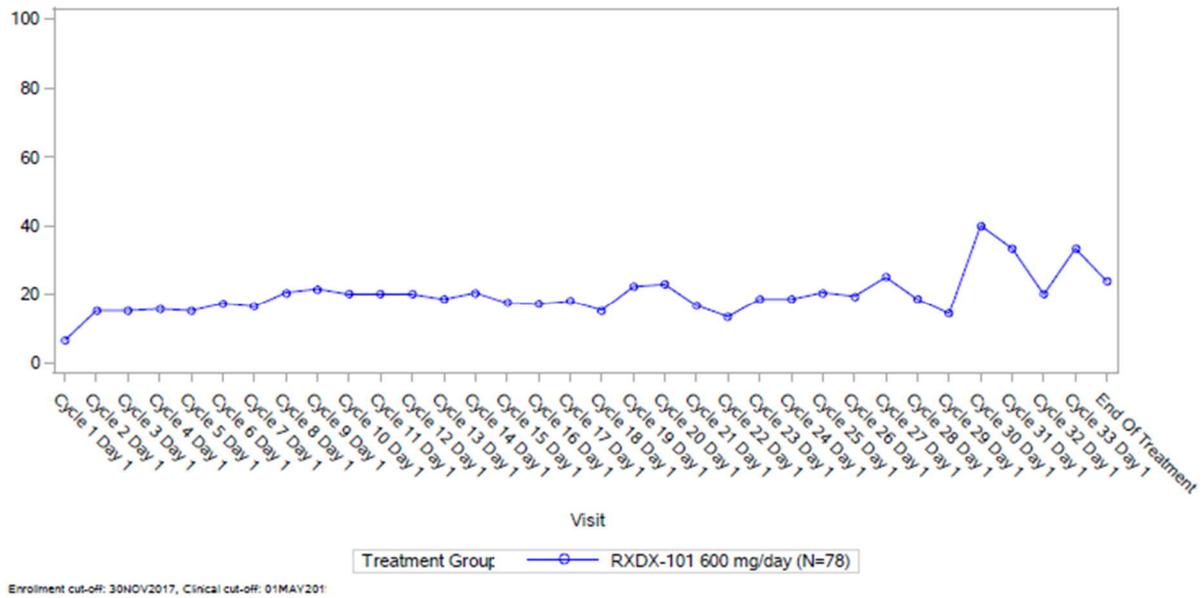


Abbildung 4-46: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

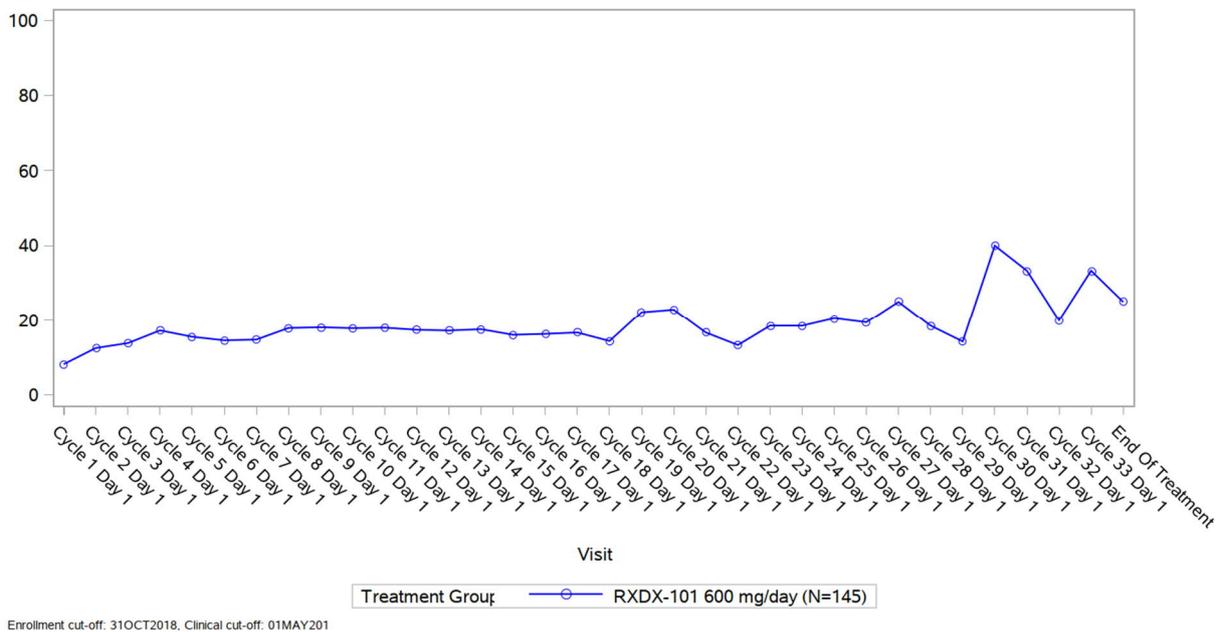


Abbildung 4-47: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

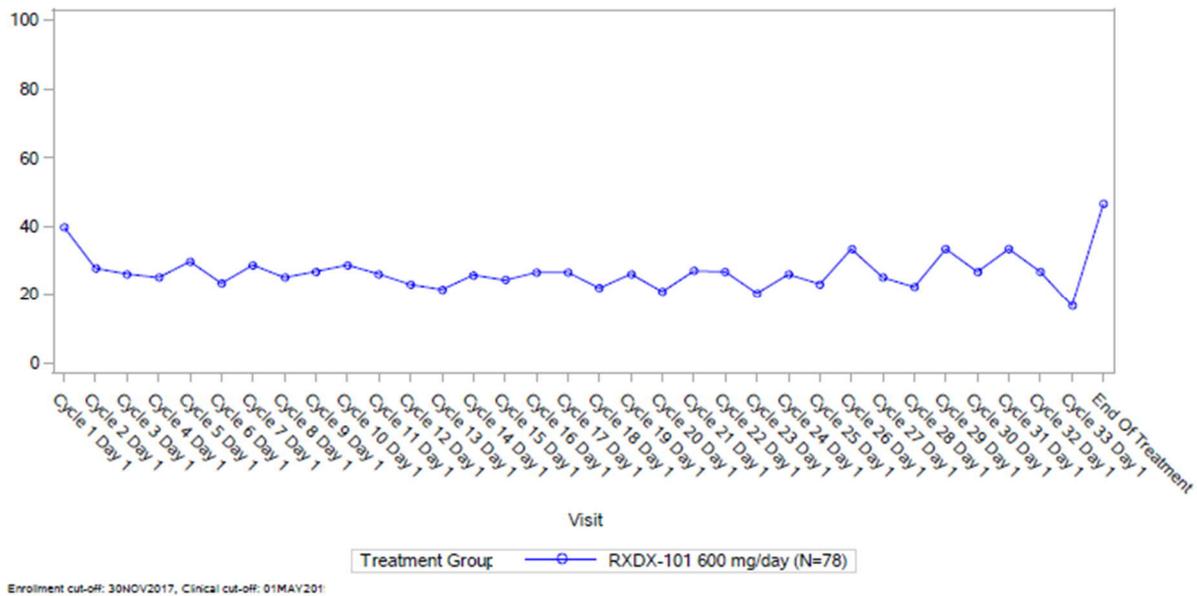


Abbildung 4-48: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

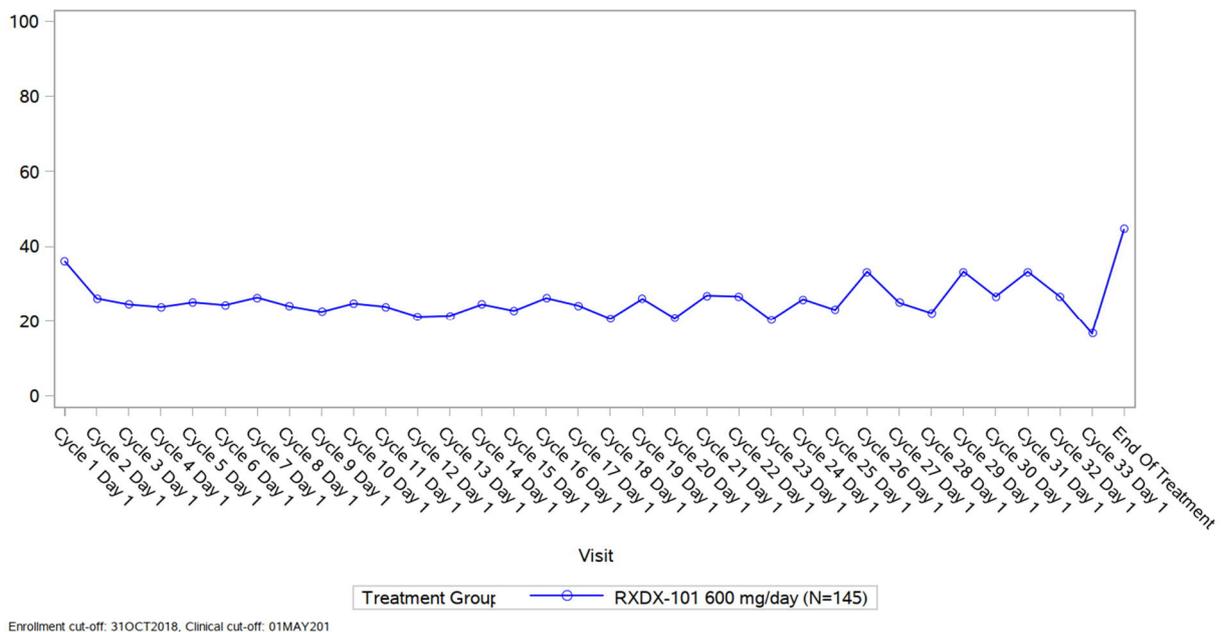


Abbildung 4-49: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

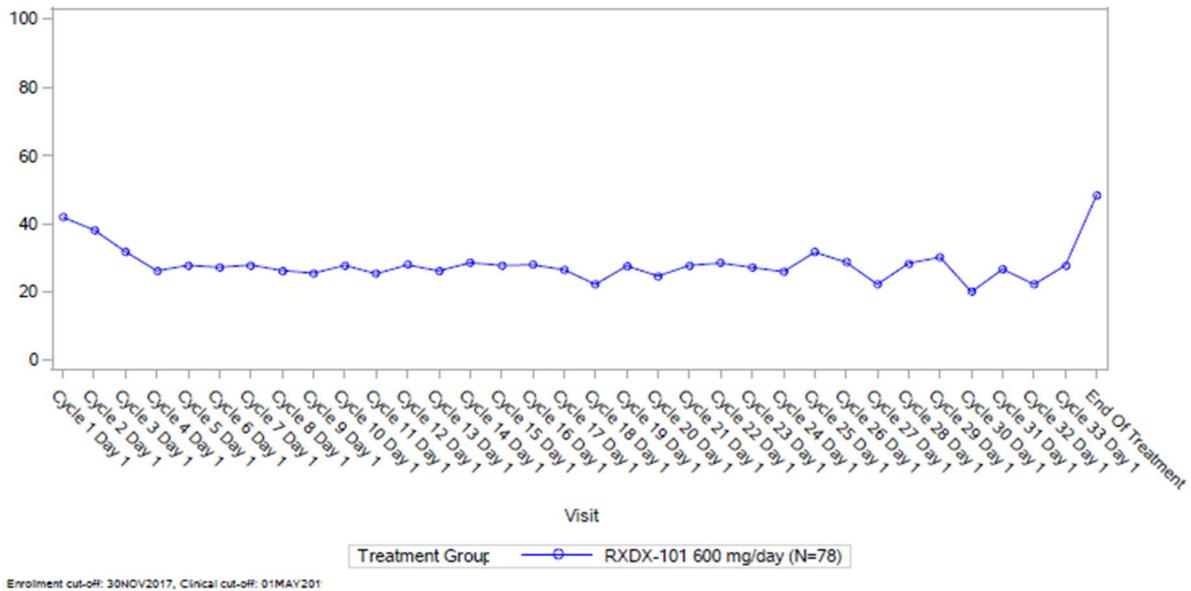


Abbildung 4-50: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

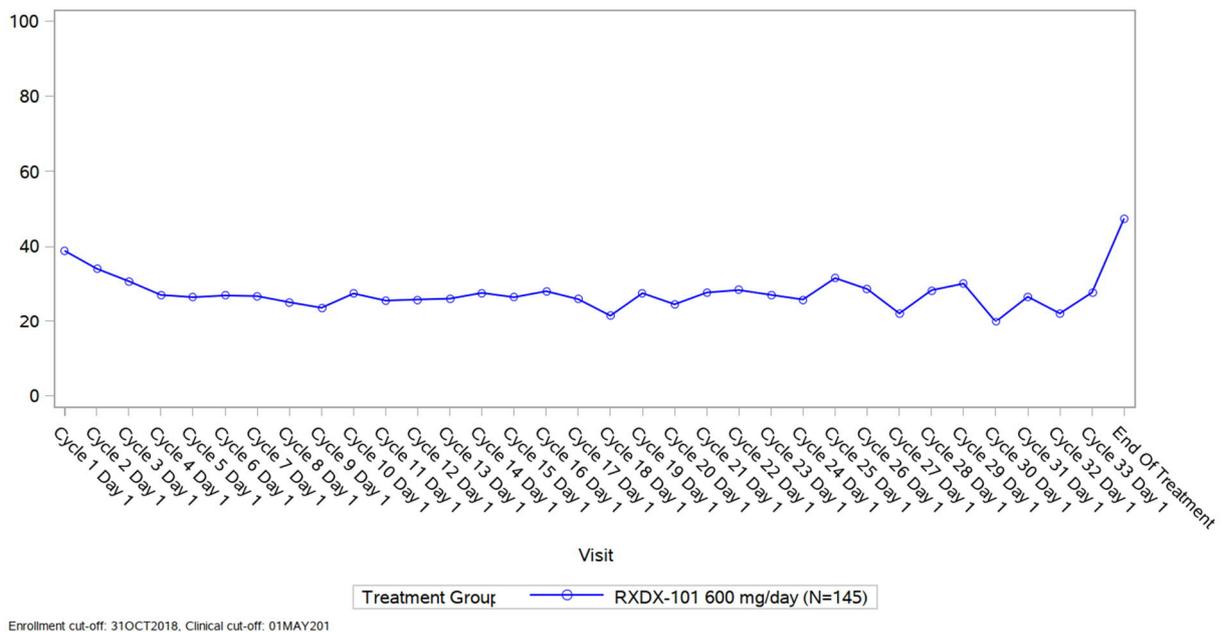


Abbildung 4-51: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

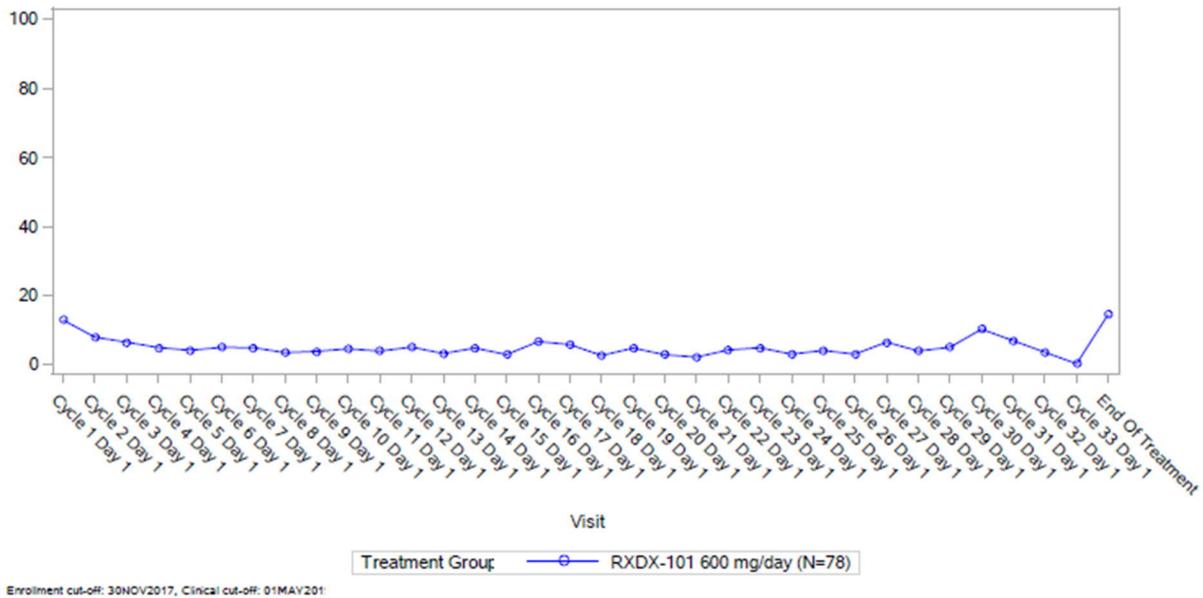


Abbildung 4-52: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

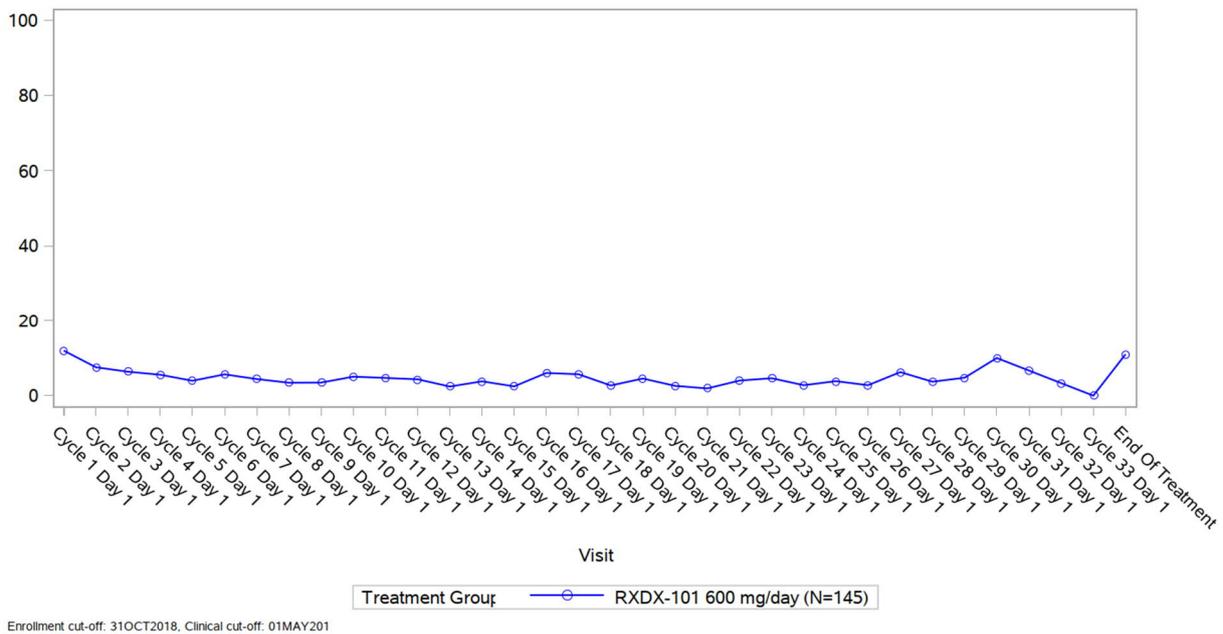


Abbildung 4-53: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

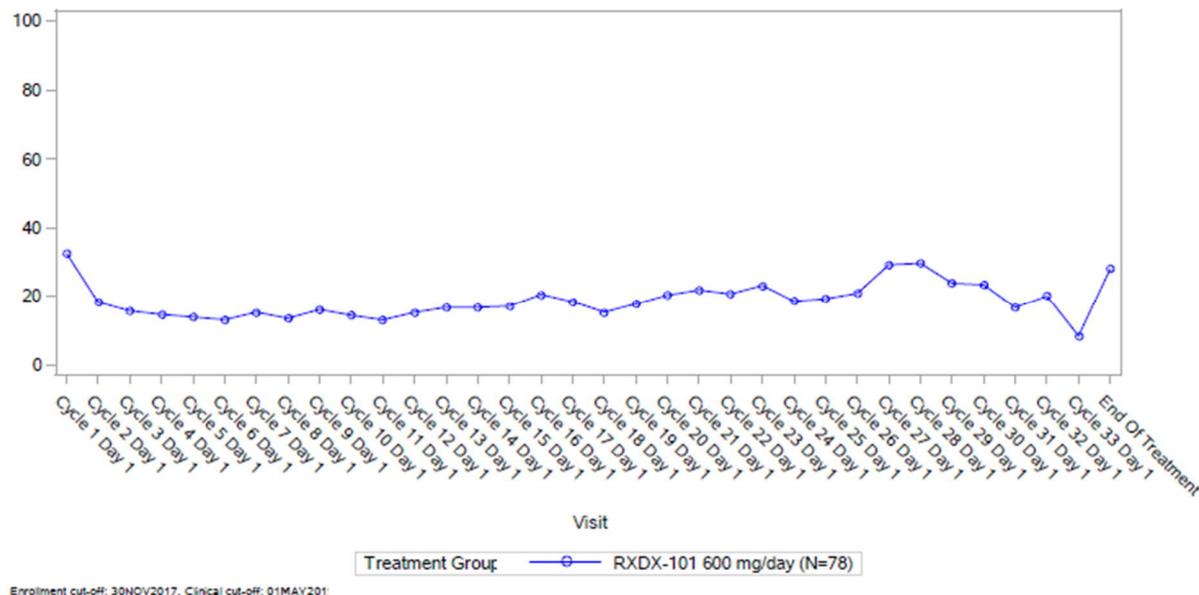


Abbildung 4-54: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

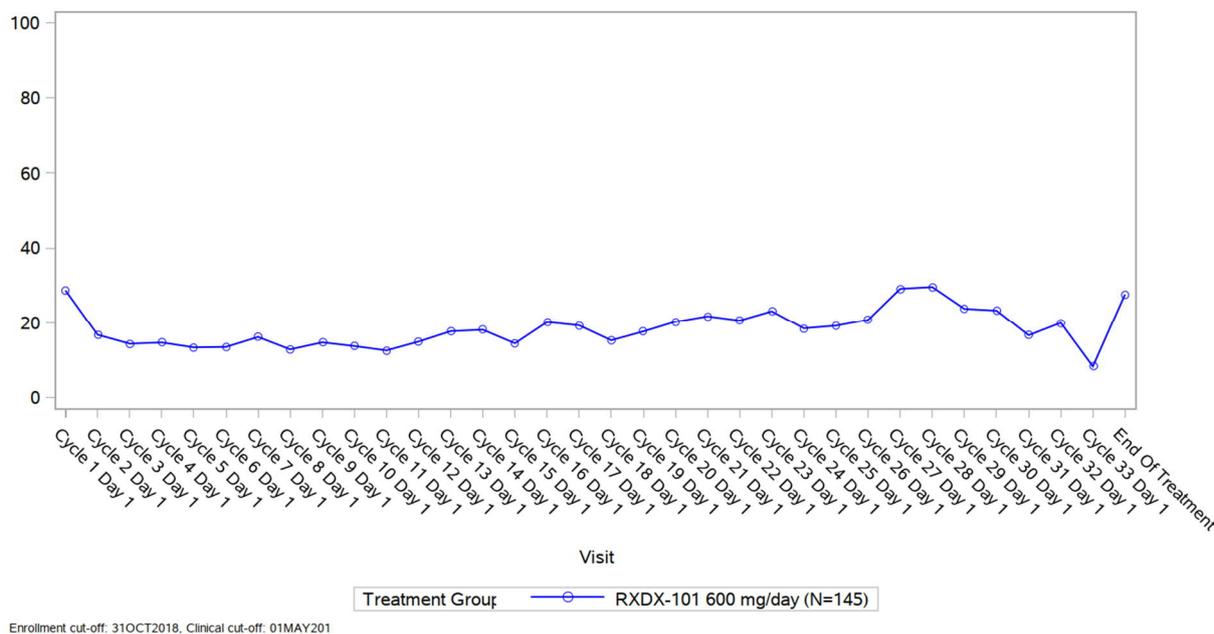


Abbildung 4-55: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

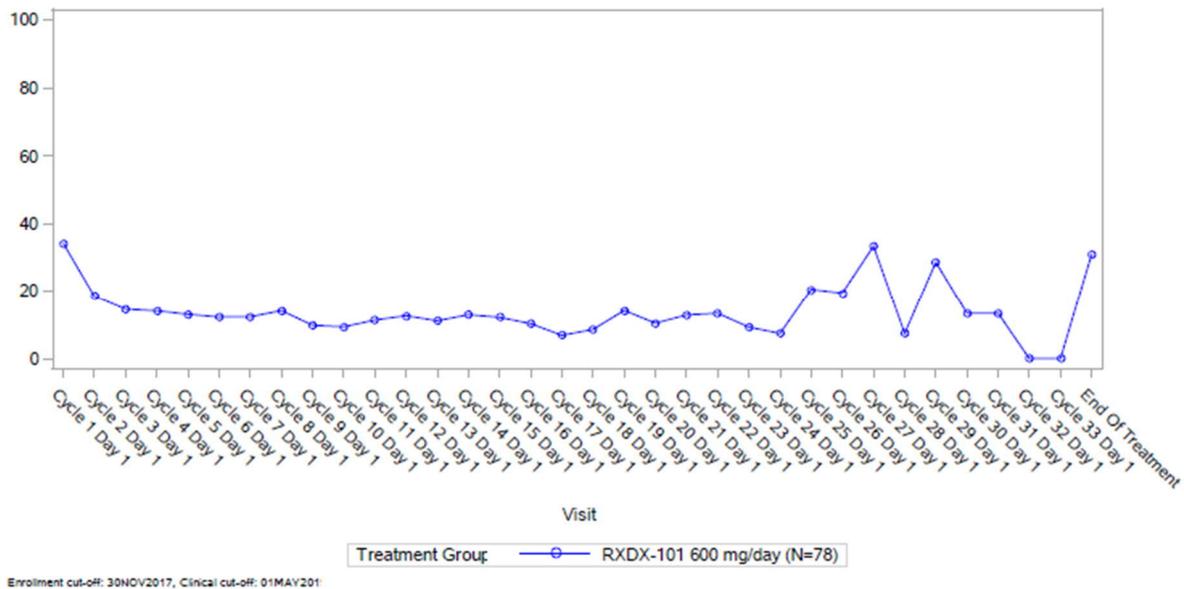


Abbildung 4-56: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

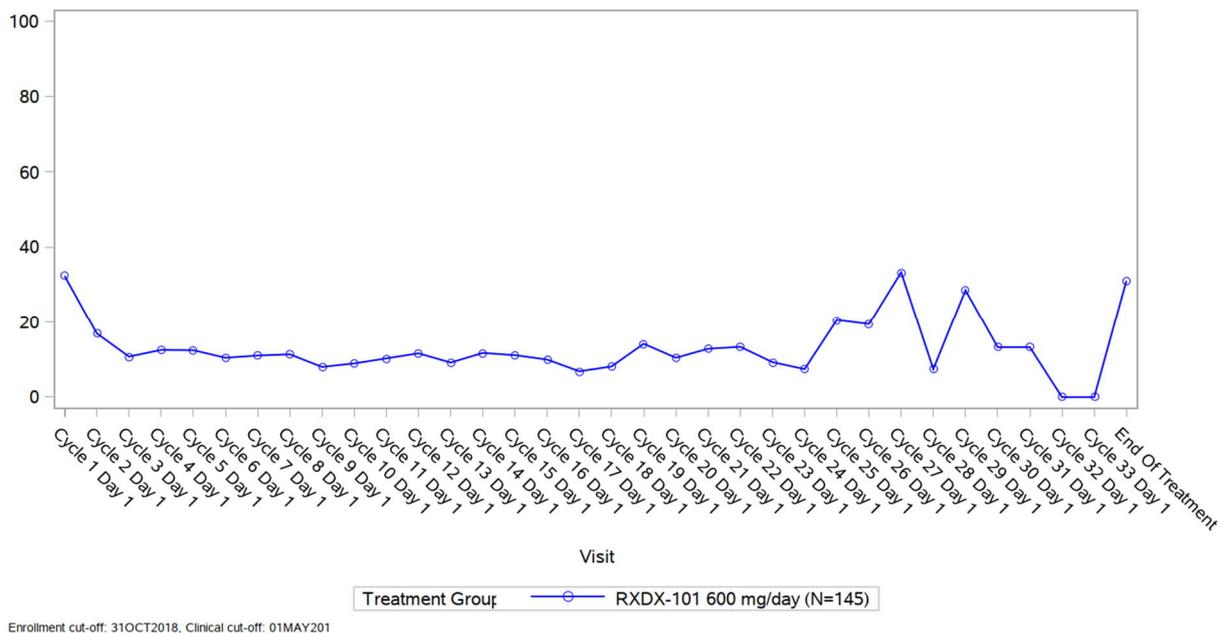


Abbildung 4-57: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Die Darstellungen der Mittelwerte zeigen, dass es zu Beginn in allen Symptomen außer Obstipation und Diarrhoe zu einer Verbesserung (Werte werden kleiner) kommt und dass dieser Effekt über lange Zeit beibehalten wird.

4.3.2.3.3.6 EORTC QLQ-LC13 - Symptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von EORTC QLQ-LC13 – Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	<p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validiertes Ergänzungs-Modul zum EORTC QLQ-C30 und auf die Lebensqualität/Symptomatik von Patienten mit Lungenkrebs konzipiert, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen (113). Er besteht aus 13 Fragen (Items) zur lungenspezifischen Symptomatik und erfasst die Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie sowie den Einsatz von Schmerzmedikation. Mit Ausnahme der Domäne Dyspnoe werden alle Domänen als Einzelitems ausgewertet. Die Domänen sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (3 Fragen) • Husten (1 Frage) • Bluthusten (1 Frage) • Wunder Mund (1 Frage) • Dysphagie (1 Frage) • Periphere Neuropathie (1 Frage) • Alopezie (1 Frage) • Brustschmerzen (1 Frage) • Schmerzen in Arm/Schulter (1 Frage) • Sonstige Schmerzen (1 Frage) <p>In der STARTRK-2 wurde der EORTC QLQ-LC13 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: Vor der ersten Dosierung am 1. Tag des ersten Behandlungszyklus von Entrectinib zu Studienbeginn, in den folgenden Behandlungszyklen jeweils an Tag 1 vor Dosierung von Entrectinib und zu Behandlungsende.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen und der ersten Dosis Entrectinib des entsprechenden Behandlungszyklus.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die zehn Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (36):</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden TTE Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet war, wurde ein Score berechnet, andernfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ROS1 EE, für die ein ausgefüllter, lungenspezifischer Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Die für die Endpunkte zur Symptomatik (mittels EORTC QLQ-LC13) berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-LC13“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-ROS1-Wirksamkeit bis zum Zyklus 33 bei über 70 % (siehe Tabelle 4-73).

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

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für QLQ-LC13 – Symptomatik - der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Visite	Datenschnitt			
	NDA		EMA-ROS1-Wirksamkeit	
	N	Minimum n (%)	N	Minimum n (%)
Zyklus 1	140	96,6	140	98,7
Zyklus 2	123	90,4	123	88,9
Zyklus 3	116	88,5	116	92,6
Zyklus 4	116	90,6	116	91
Zyklus 5	115	92,7	115	96,9
Zyklus 6	108	89,3	108	90,5

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

Zyklus 7	103	91,2	103	93,3
Zyklus 8	96	90,6	96	92,9
Zyklus 9	95	96,9	95	100
Zyklus 10	86	96,6	86	98
Zyklus 11	76	95,0	76	100
Zyklus 12	68	89,5	68	91,8
Zyklus 13	60	90,9	60	97,8
Zyklus 14	56	93,3	56	97,8
Zyklus 15	53	93,0	53	100
Zyklus 16	47	94,0	47	95,1
Zyklus 17	44	97,8	44	100
Zyklus 18	37	90,2	37	92,1
Zyklus 19	33	91,7	33	91,7
Zyklus 20	32	88,9	32	88,9
Zyklus 21	26	89,7	26	89,7
Zyklus 22	25	86,2	25	86,2
Zyklus 23	18	85,7	18	85,7
Zyklus 24	18	90,0	18	90
Zyklus 25	13	86,7	13	86,7
Zyklus 26	12	85,7	12	85,7
Zyklus 27	8	72,7	8	72,7
Zyklus 28	9	90,0	9	90
Zyklus 29	7	77,8	7	77,8
Zyklus 30	5	71,4	5	71,4
Zyklus 31	5	71,4	5	71,4
Zyklus 32	5	83,3	5	83,3
Zyklus 33	2	100,0	2	100
Zyklus 34	0	0,0	0	0
Zyklus 35	0	0,0	0	0
Behandlungsende	44	68,8	44	71,8
N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: minimale Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 01.05.2019 Quelle: Anhang 4-G				

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Datenschnitt	NDA		EMA-ROS1-Wirksamkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]
Dyspnoe	17/37 (45,9)	12,19 [3,71;n.e.]	42/78 (53,8)	8,31 [2,83;17,54]
Husten	9/37 (24,3)	n.e. [n.e.;n.e.]	23/78 (29,5)	n.e. [23,23;n.e.]
Bluthusten	1/37 (2,7)	n.e. [n.e.;n.e.]	8/78 (10,3)	n.e. [n.e.;n.e.]
Wunder Mund	10/37 (27)	n.e. [n.e.;n.e.]	28/78 (35,9)	23 [15,67;n.e.]
Dysphagie	17/37 (45,9)	9,26 [2,83;n.e.]	39/78 (50)	7,39 [2,14;n.e.]
Periphere Neuropathie	19/37 (51,4)	5,52 [1,87;n.e.]	51/78 (65,4)	3,65 [2,69;6,47]
Alopezie	12/37 (32,4)	n.e. [13,11;n.e.]	32/78 (41)	22,11 [10,18;n.e.]
Brustschmerzen	13/37 (35,1)	n.e. [9,23;n.e.]	23/78 (29,5)	27,56 [20,24;n.e.]
Schmerzen in Arm/Schulter	10/37 (27)	n.e. [n.e.;n.e.]	32/78 (41)	20,34 [8,34;n.e.]
Sonstige Schmerzen	14/37 (37,8)	n.e. [4,57;n.e.]	42/78 (53,8)	7,56 [5,55;19,32]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Datenschnitt	NDA		EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]
Dyspnoe	17/37 (45,9)	12,19 [3,71;n.e.]	82/145 (56,6)	5,55 [3,65; 11,93]
Husten	9/37 (24,3)	n.e. [n.e.;n.e.]	41/145 (28,3)	n.e. [23,23;n.e.]
Bluthusten	1/37 (2,7)	n.e. [n.e.;n.e.]	16/145 (11,0)	n.e. [n.e.;n.e.]
Wunder Mund	10/37 (27)	n.e. [n.e.;n.e.]	56/145 (38,6)	23,00 [15,51;n.e.]
Dysphagie	17/37 (45,9)	9,26 [2,83;n.e.]	72/145 (49,7)	7,39 [3,65; 21,16]
Periphere Neuropathie	19/37 (51,4)	5,52 [1,87;n.e.]	91/145 (62,8)	3,75 [2,79;6,41]
Alopezie	12/37 (32,4)	n.e. [13,11;n.e.]	53/145 (36,6)	22,11 [11,99; n.e.]
Brustschmerzen	13/37 (35,1)	n.e. [9,23;n.e.]	33/145 (22,8)	27,56 [20,24;n.e.]
Schmerzen in Arm/Schulter	10/37 (27)	n.e. [n.e.;n.e.]	49/145 (33,8)	20,34 [11,99; n.e.]
Sonstige Schmerzen	14/37 (37,8)	n.e. [4,57;n.e.]	71/145 (49,0)	10,09 [7,39; 16,56]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD:
 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

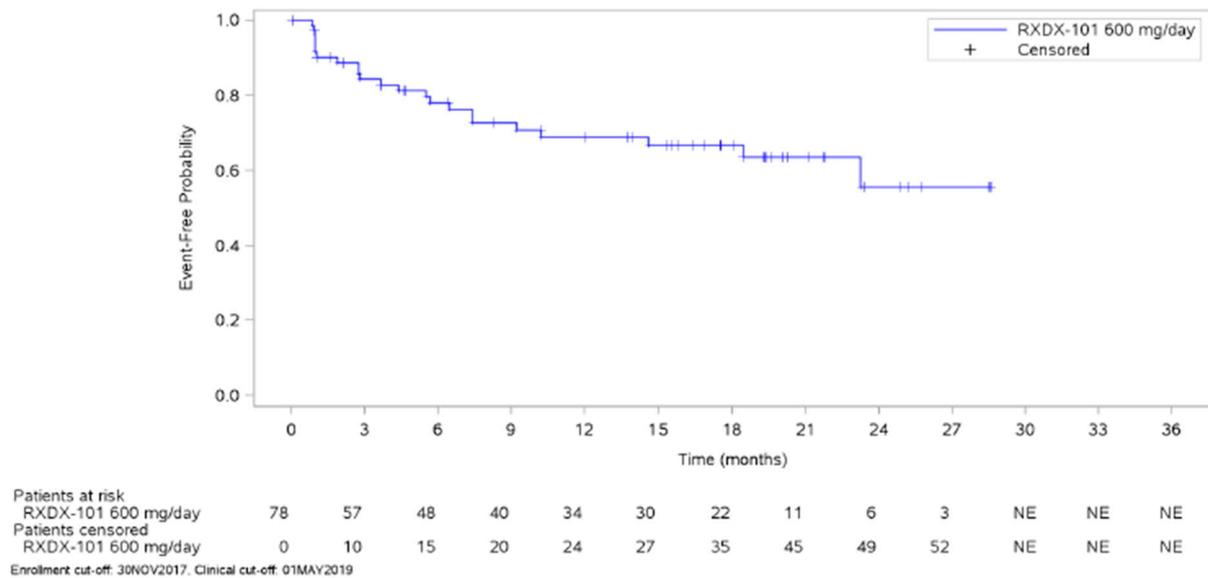


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

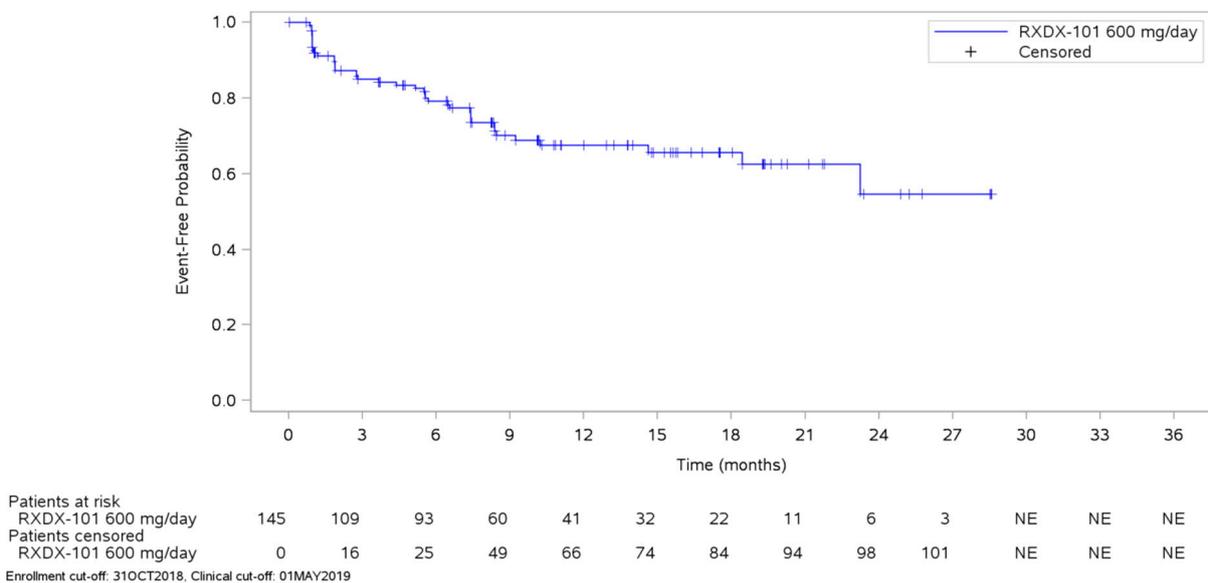


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

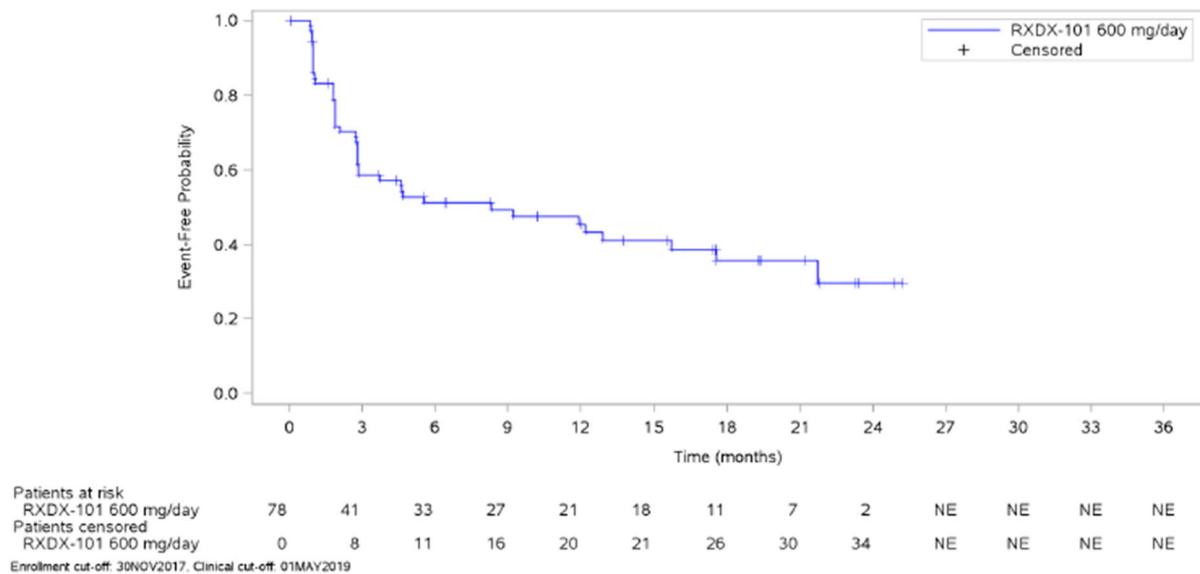


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

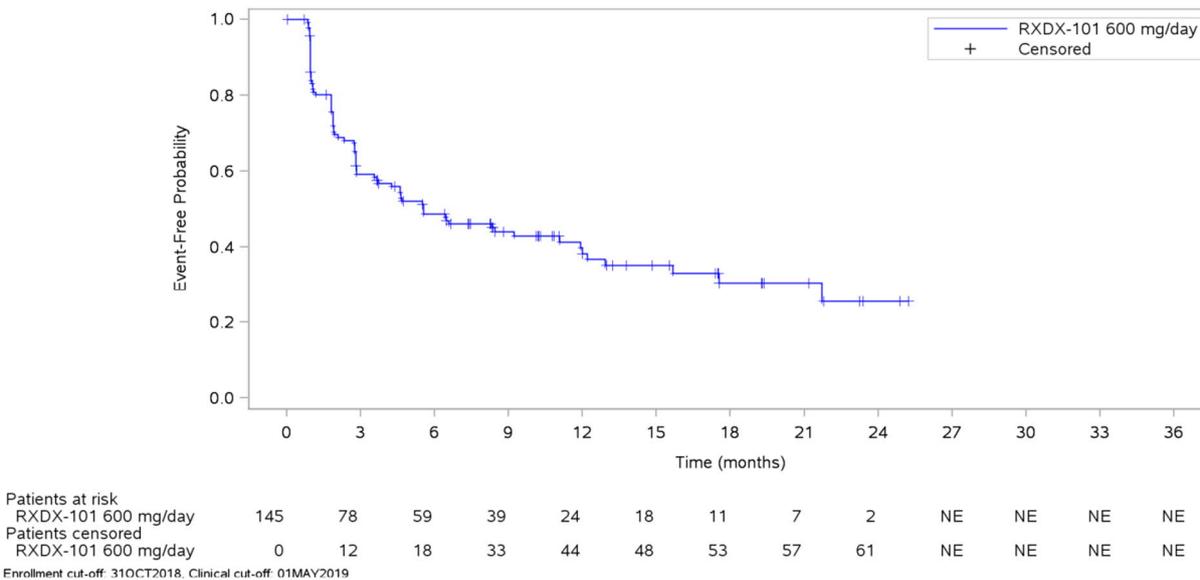
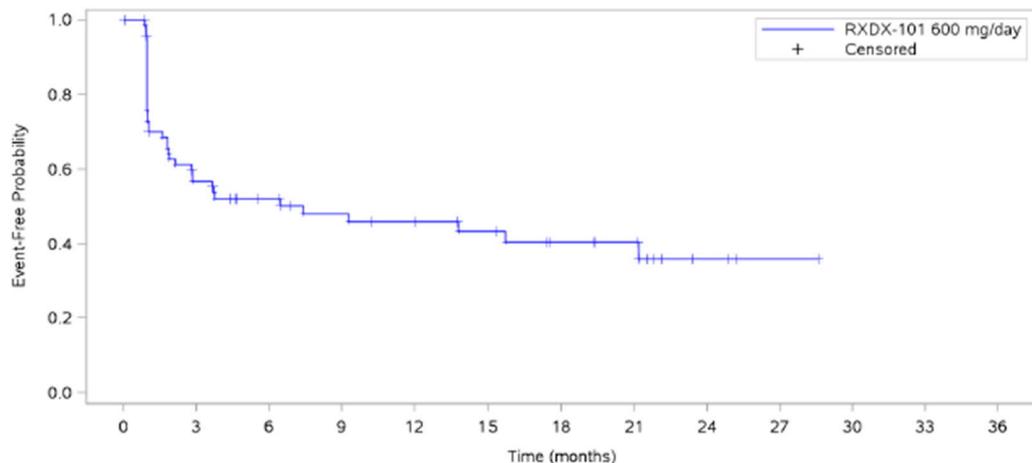


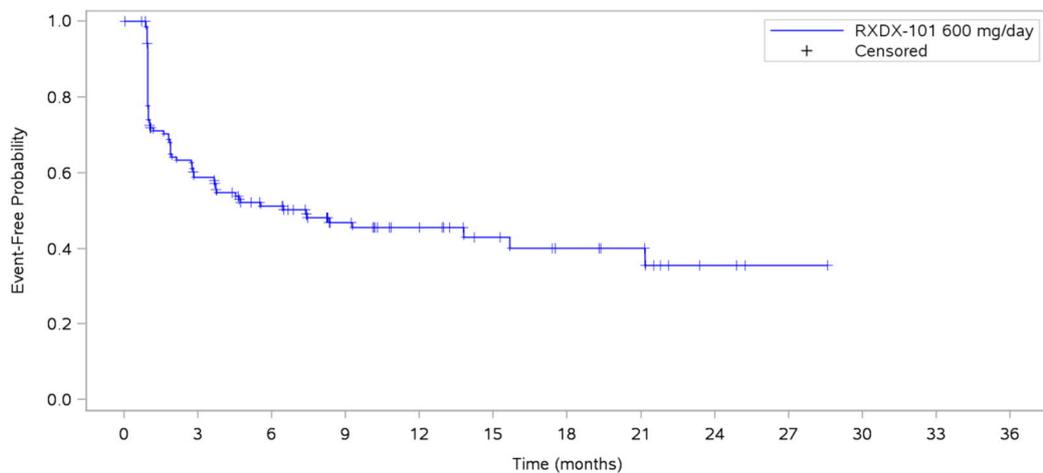
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	38	29	23	19	16	12	10	3	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	10	16	20	23	25	28	30	36	38	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	75	56	36	23	16	12	10	3	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	15	25	41	53	59	62	64	70	72	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

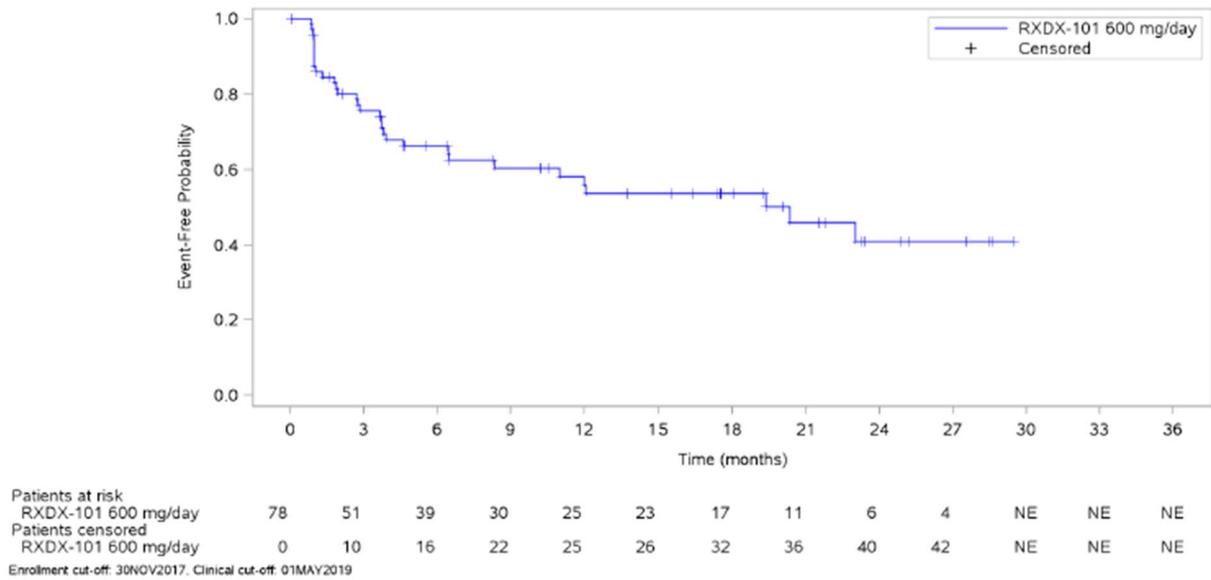


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

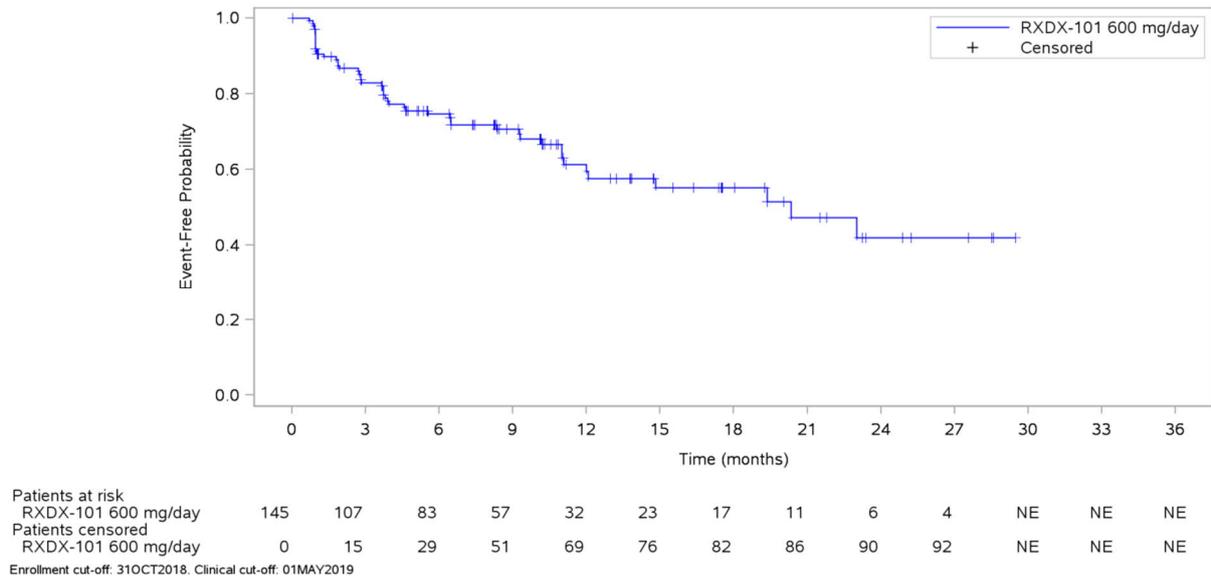


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D-194-ROS1-Wirksamkeit.

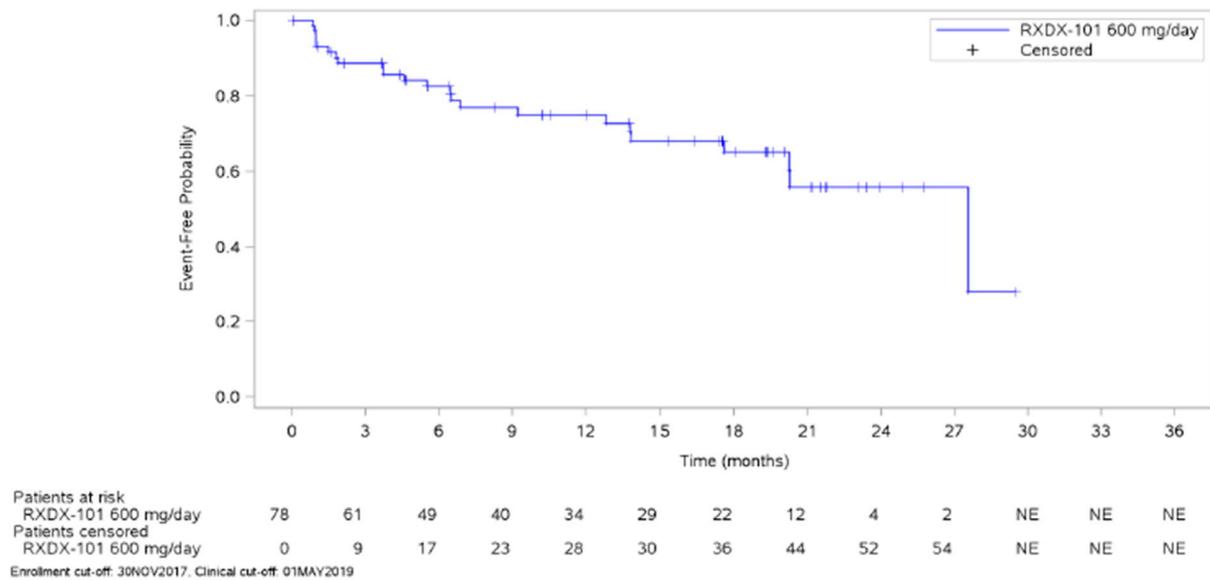


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

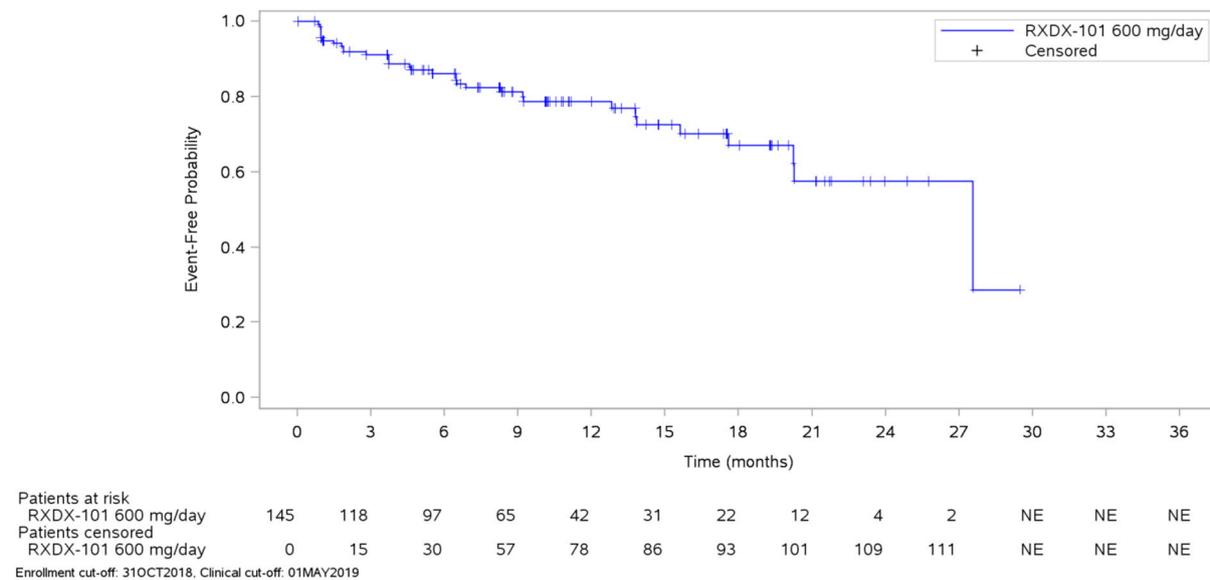


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

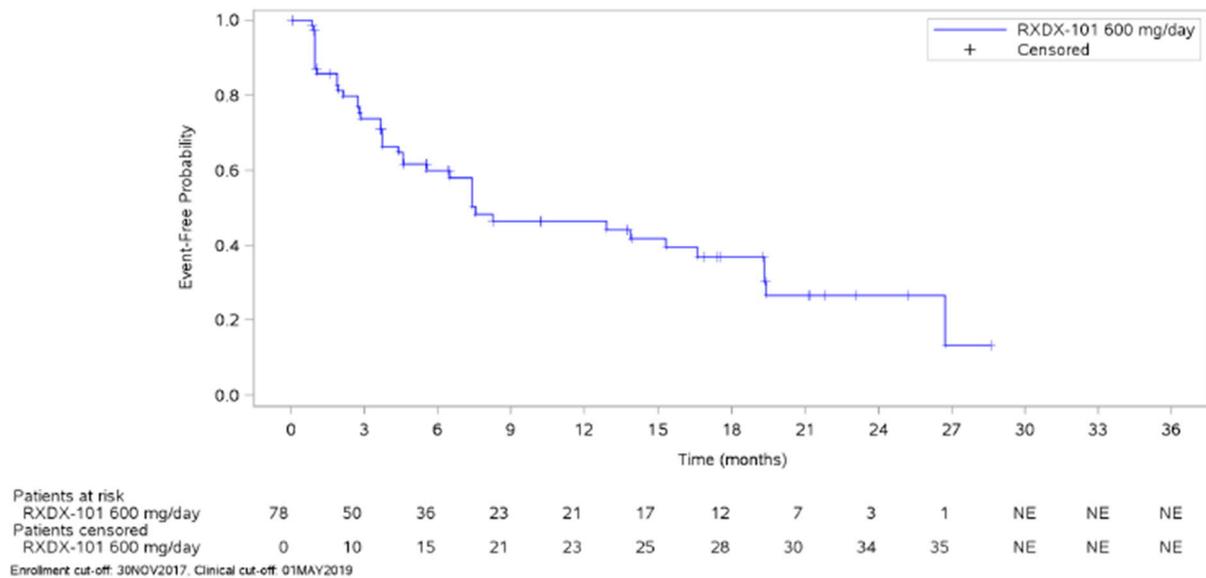


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

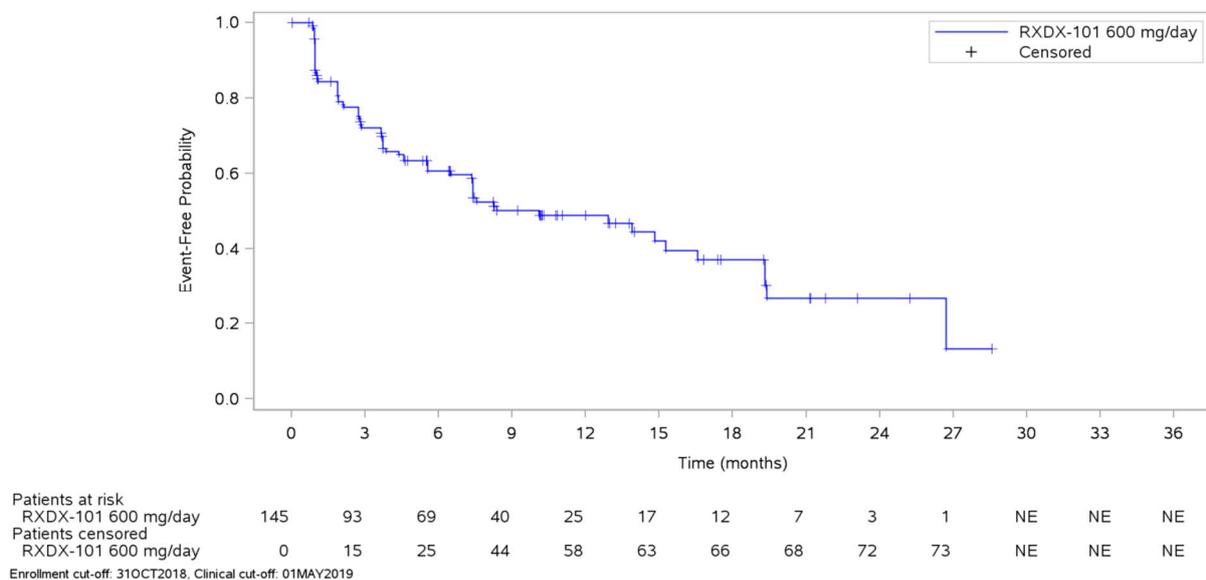


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D-194-ROS1-Wirksamkeit.

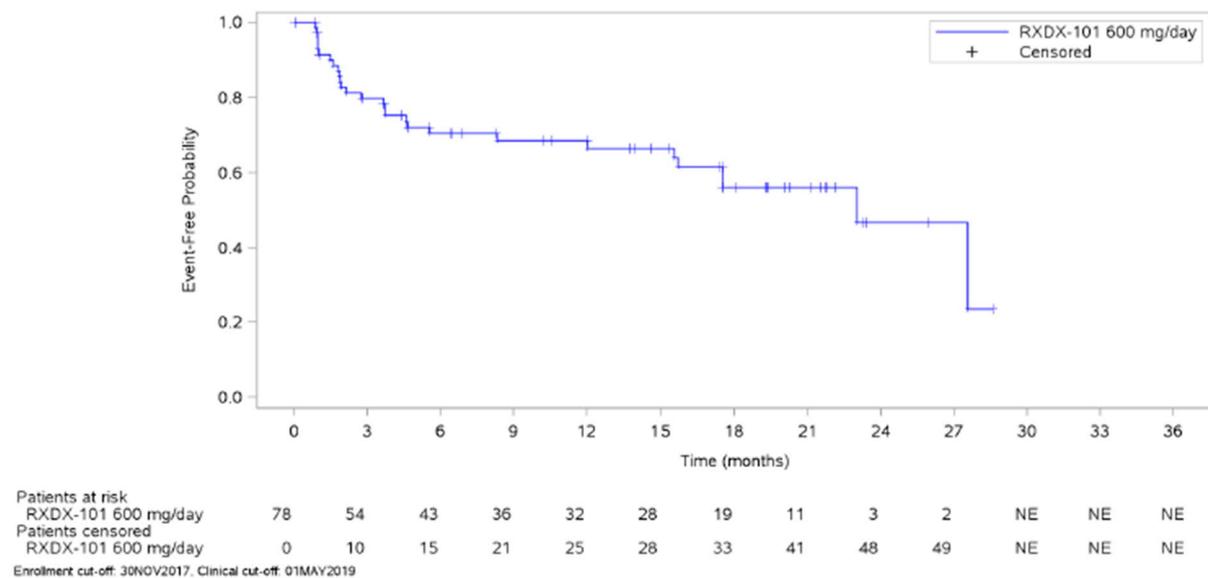


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

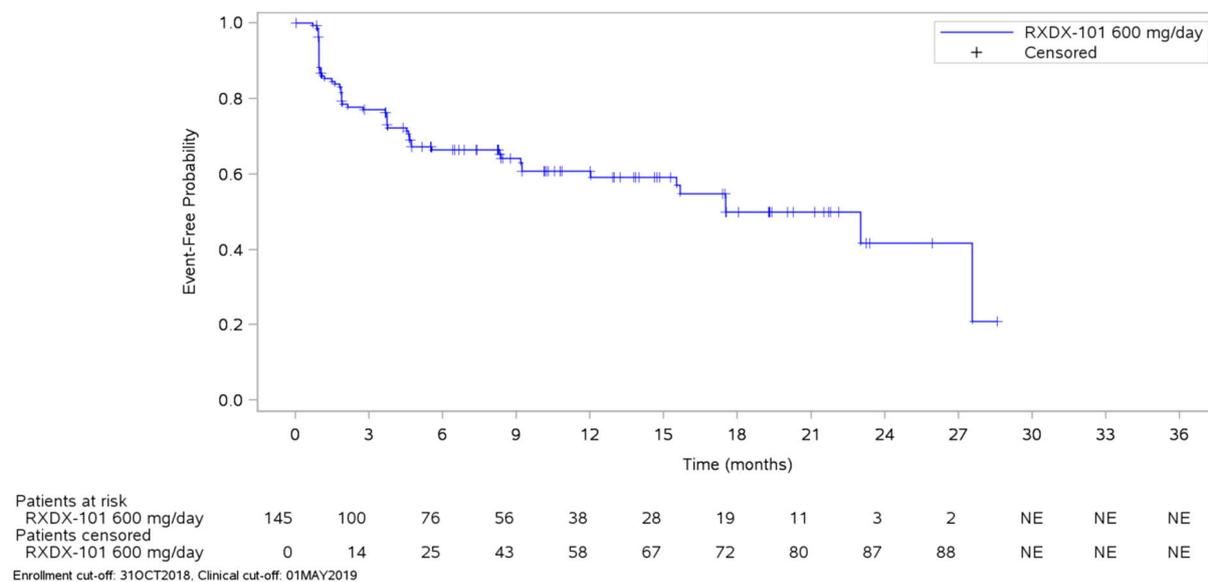


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

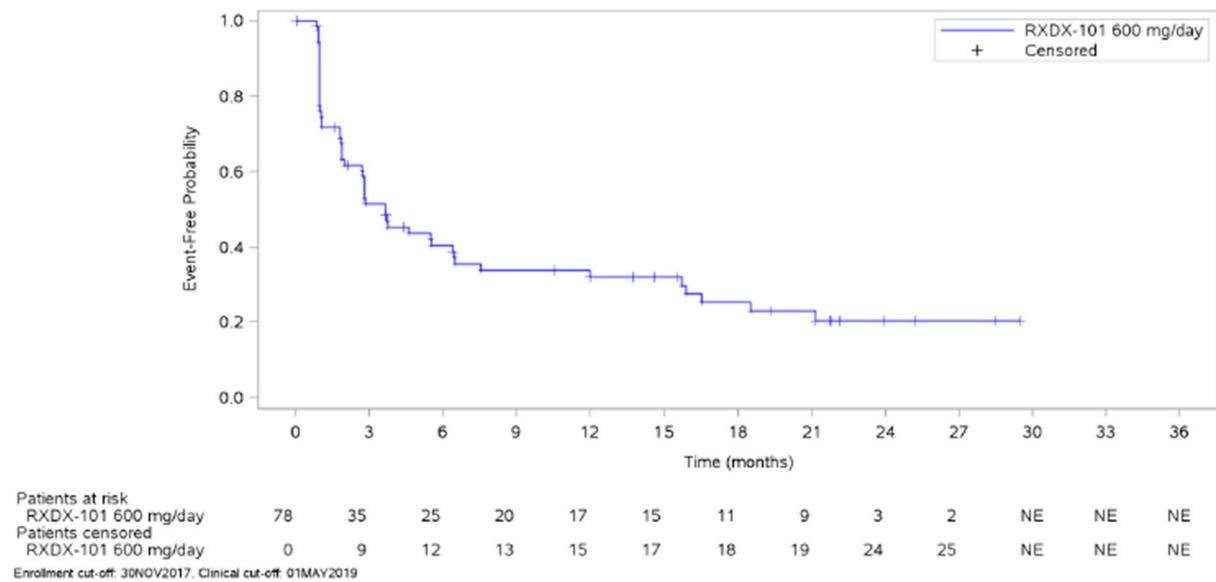


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

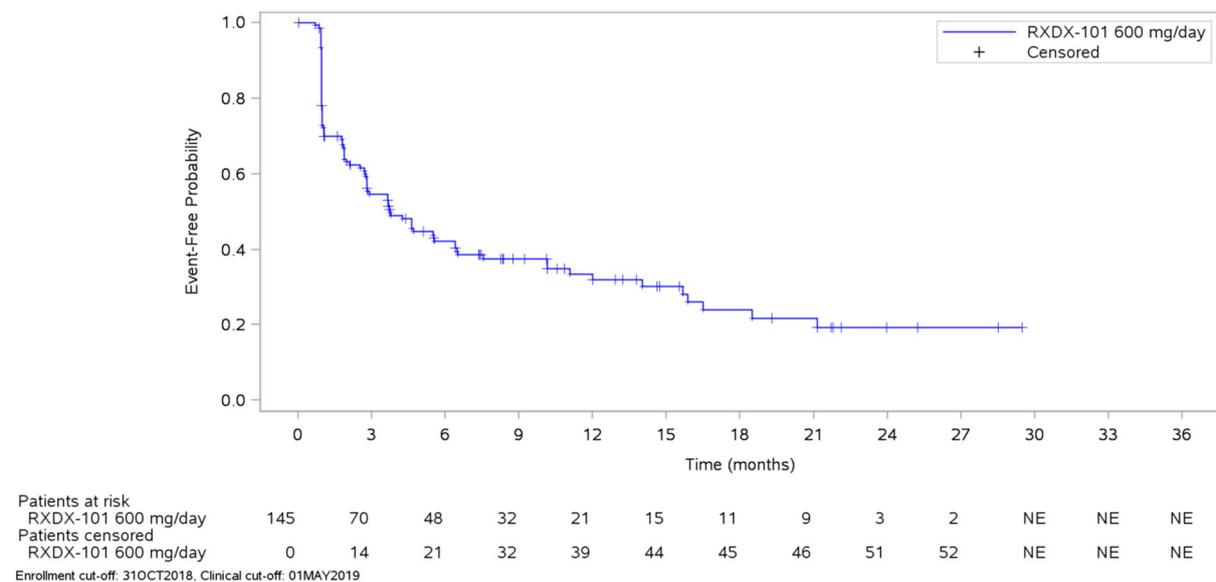


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

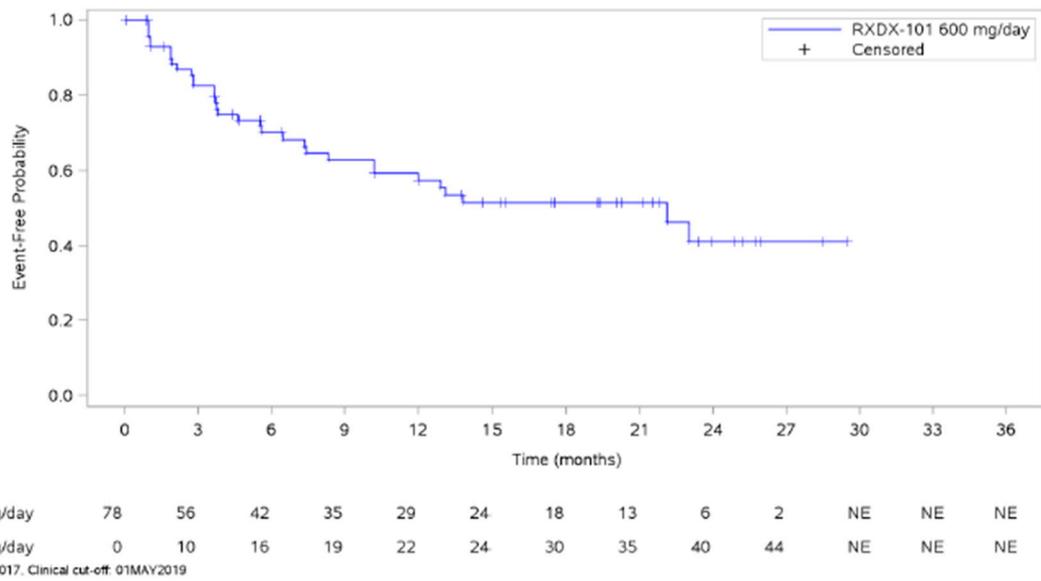


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

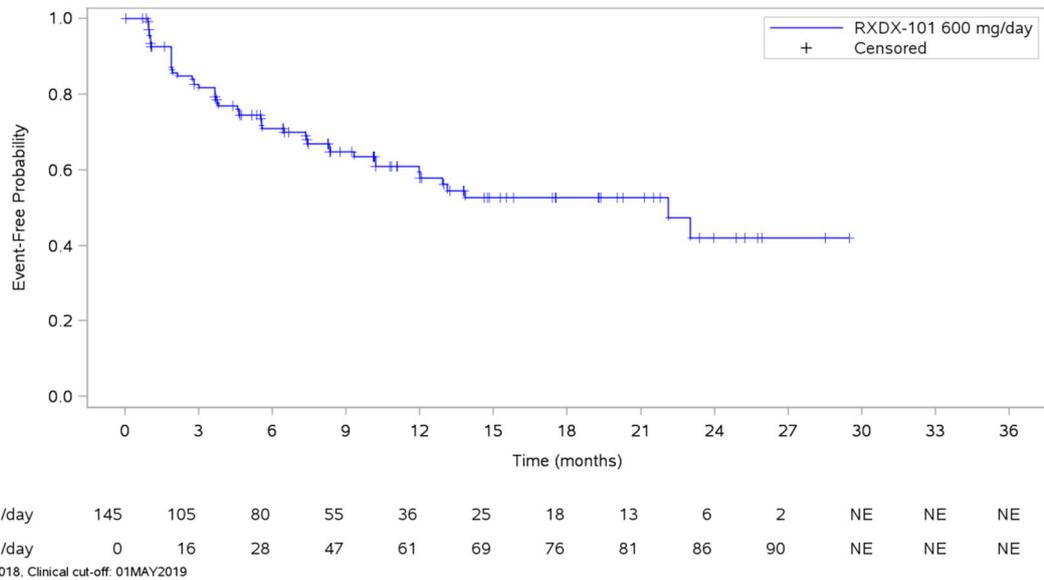


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D-194-ROS1-Wirksamkeit.

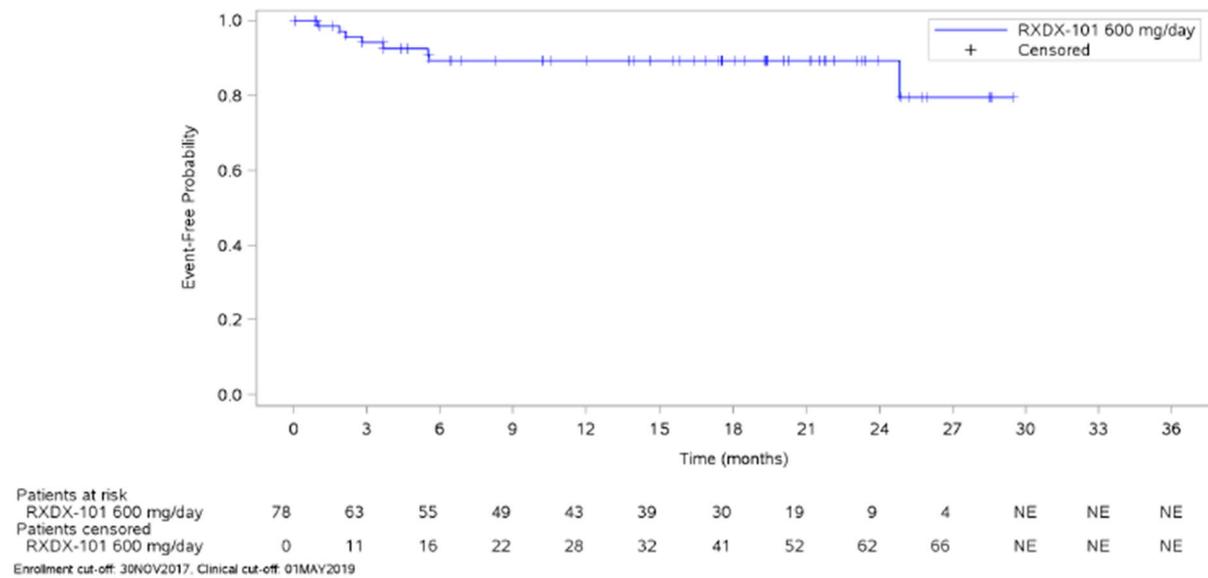


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

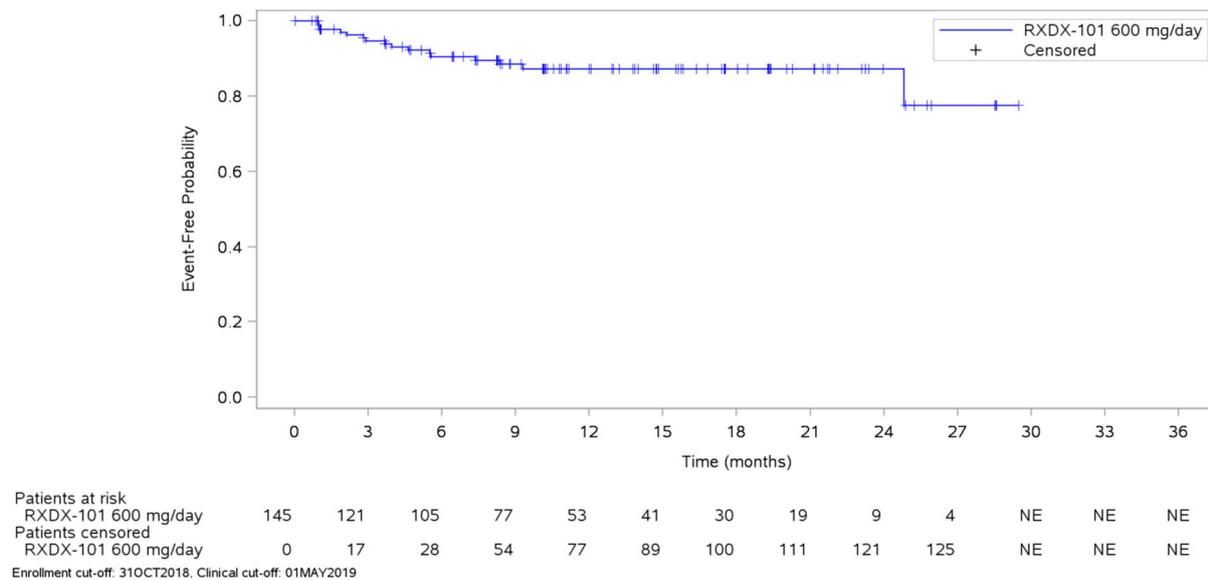


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

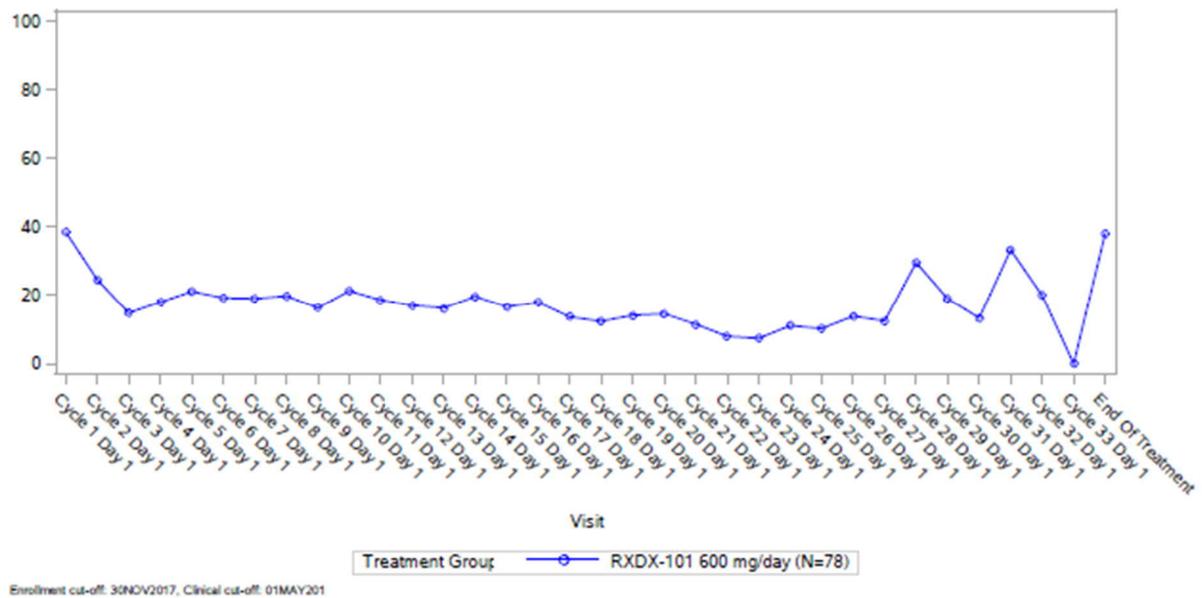


Abbildung 4-78: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

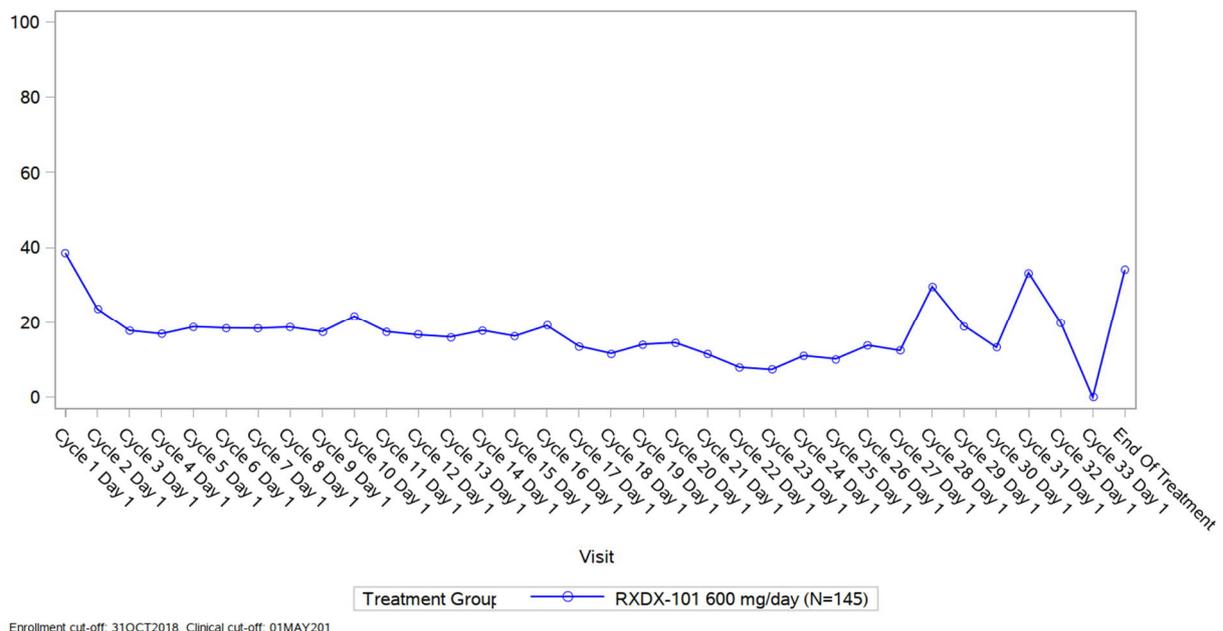


Abbildung 4-79: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Husten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

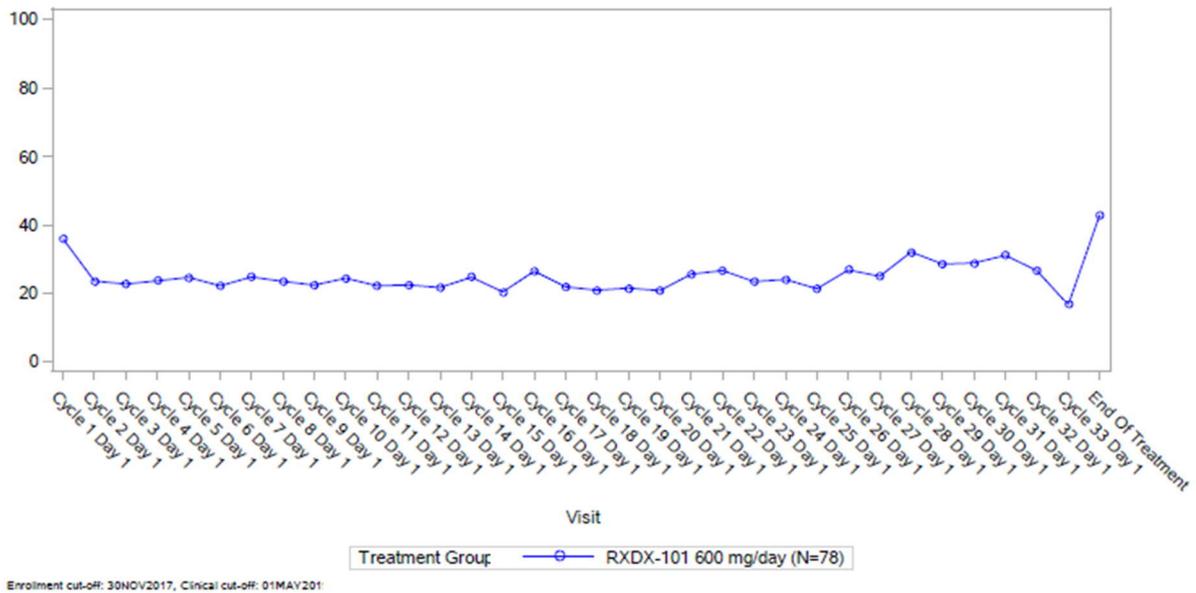


Abbildung 4-80: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

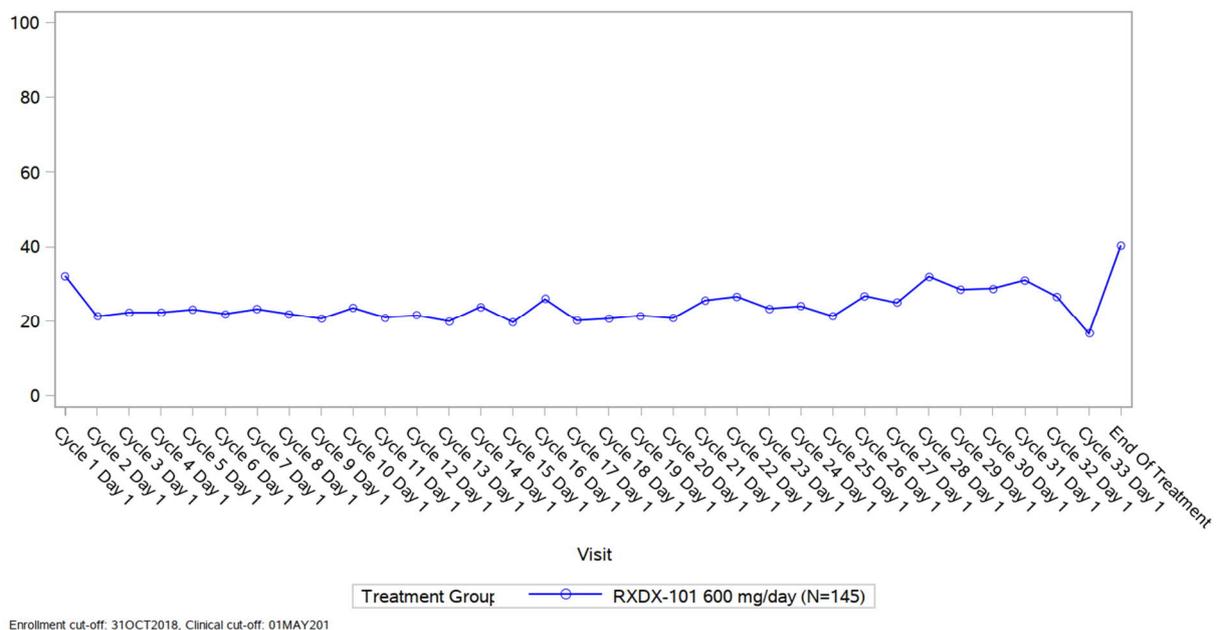


Abbildung 4-81: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dyspnoe des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

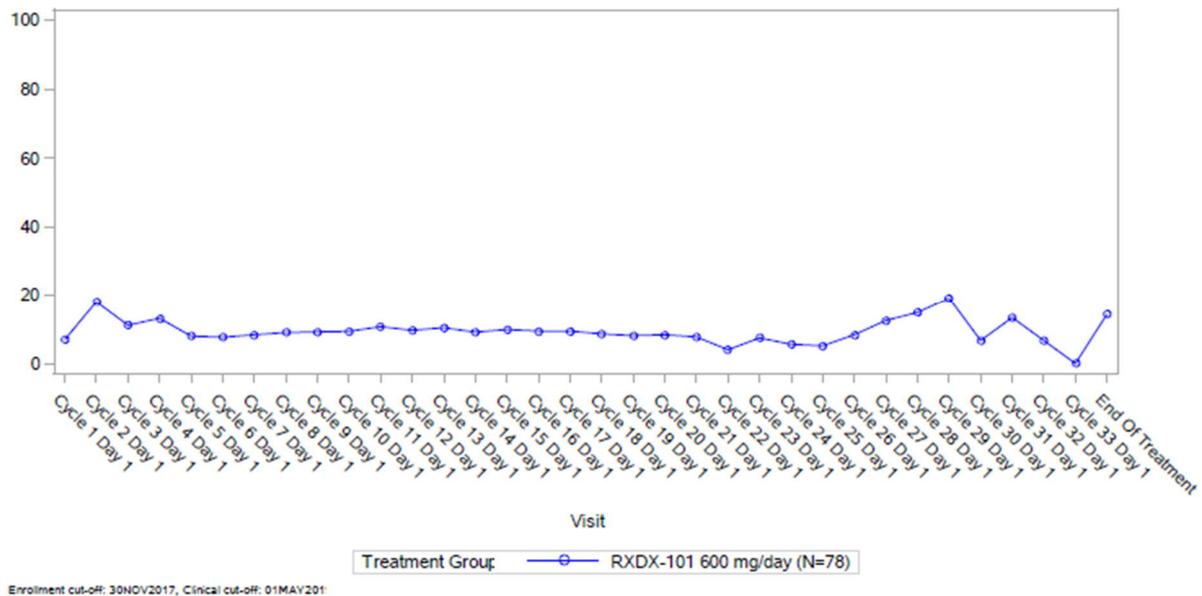


Abbildung 4-82: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

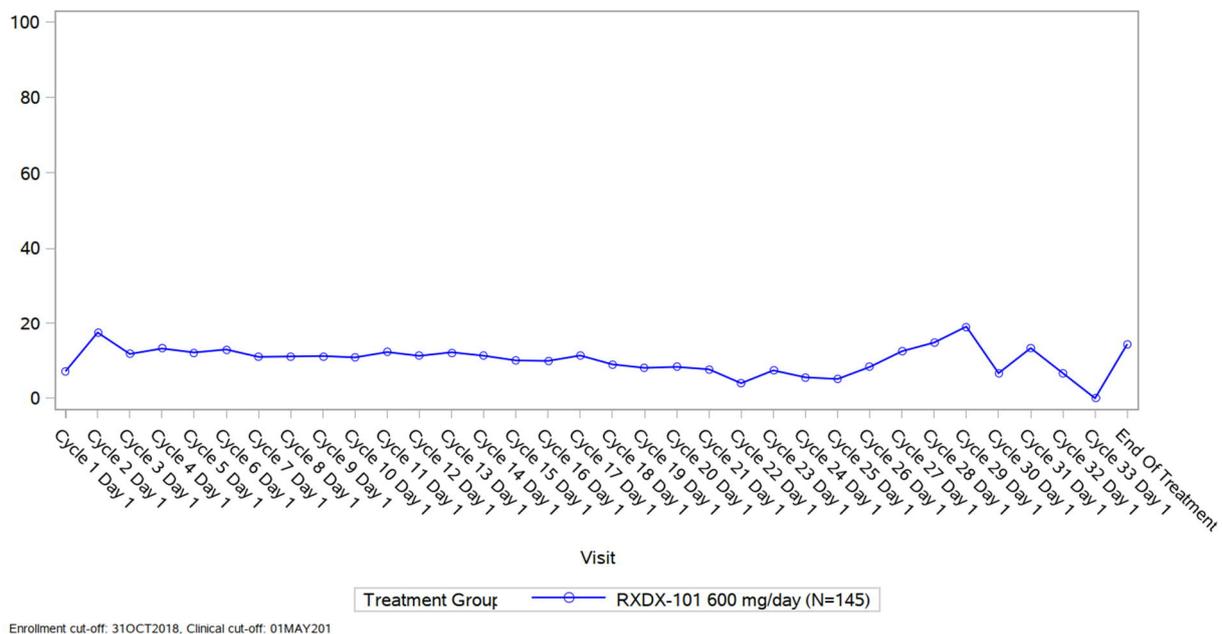


Abbildung 4-83: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Dysphagie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

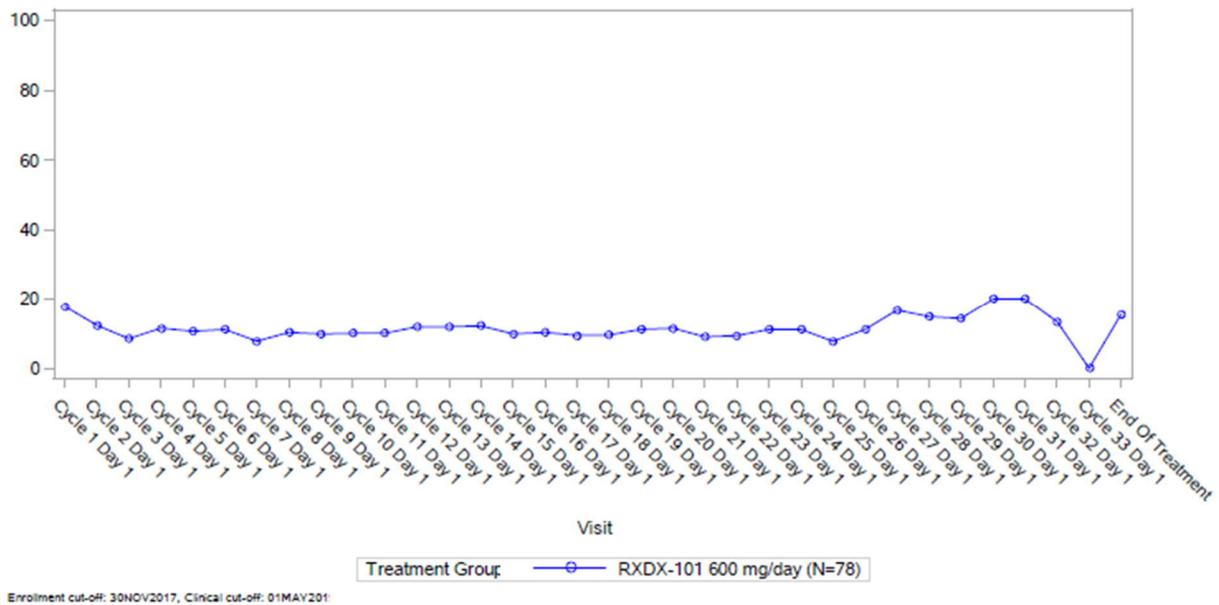


Abbildung 4-84: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

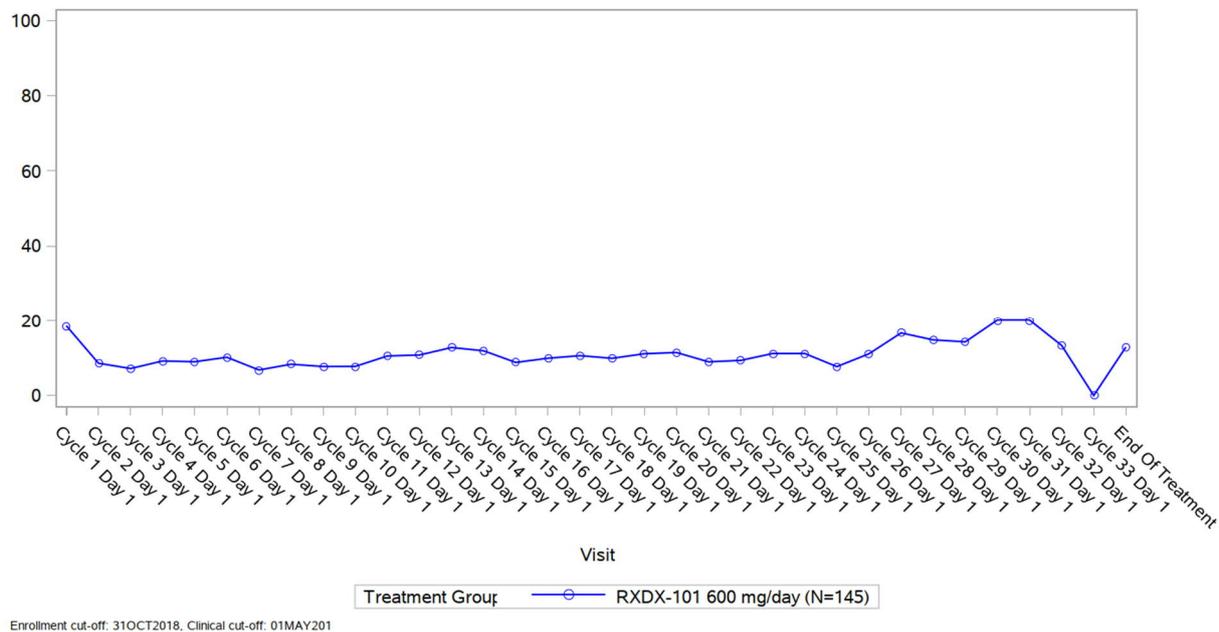


Abbildung 4-85: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Schmerzen in Arm/Schulter des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

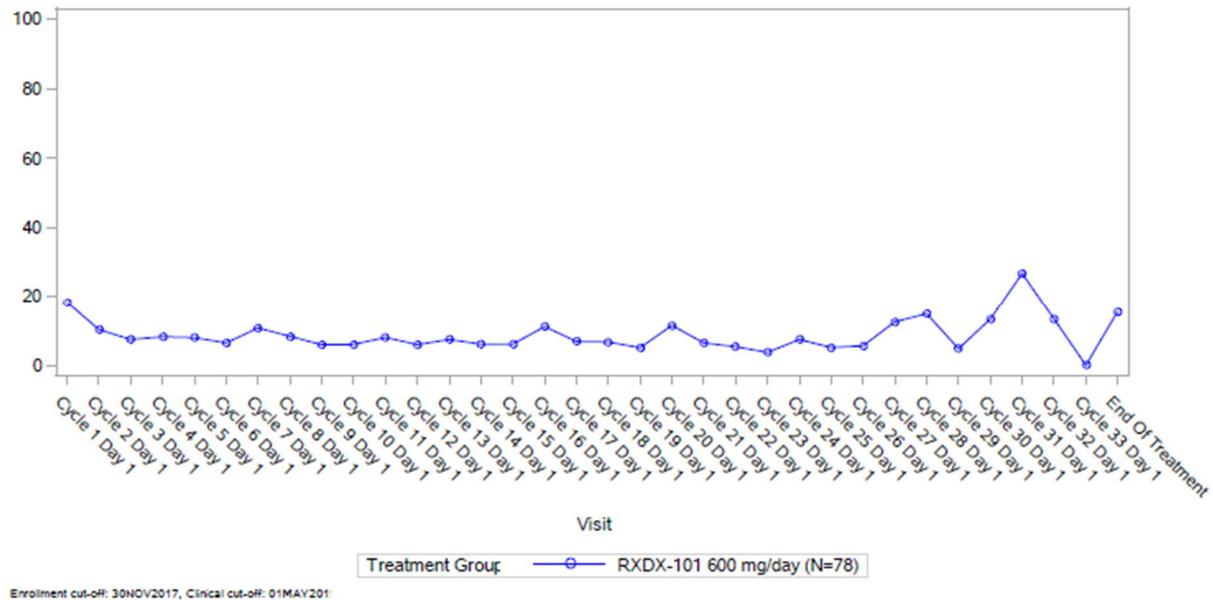


Abbildung 4-86: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

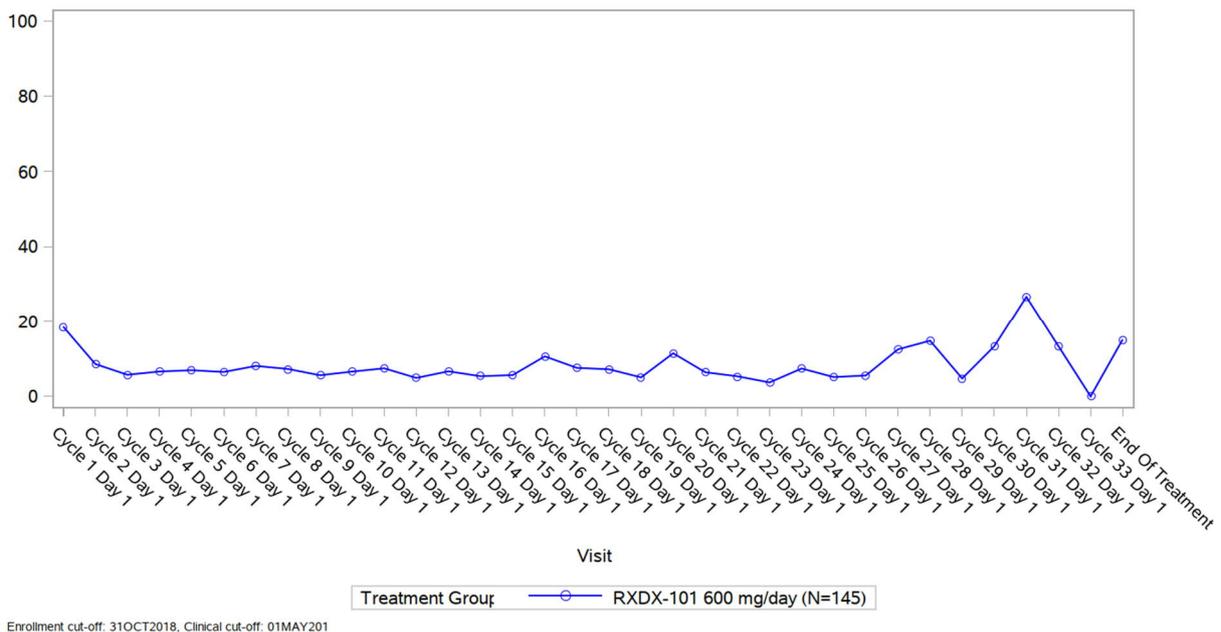


Abbildung 4-87: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Brustschmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

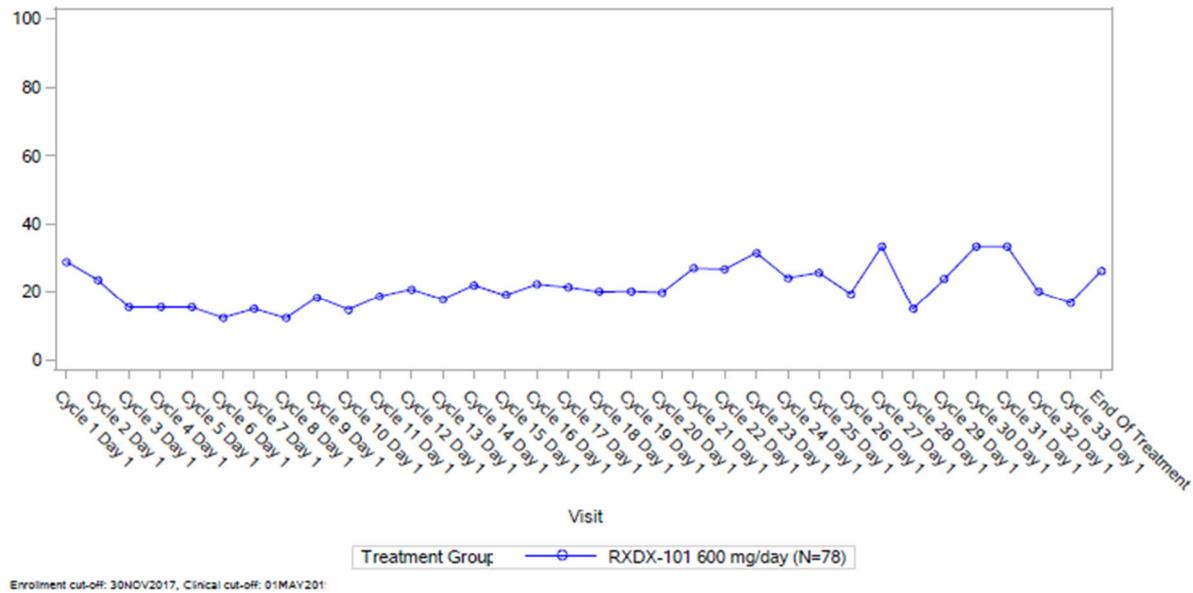


Abbildung 4-88: Darstellung der Mittelwerte der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

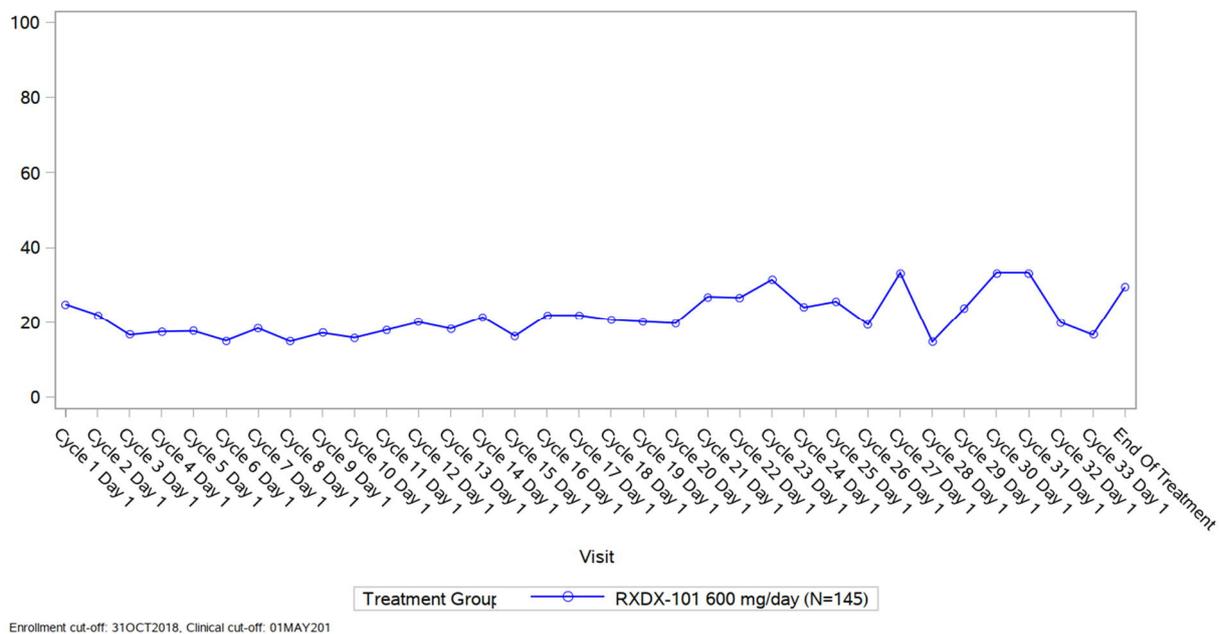


Abbildung 4-89: Darstellung der Mittelwerte der Domäne sonstige Schmerzen des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

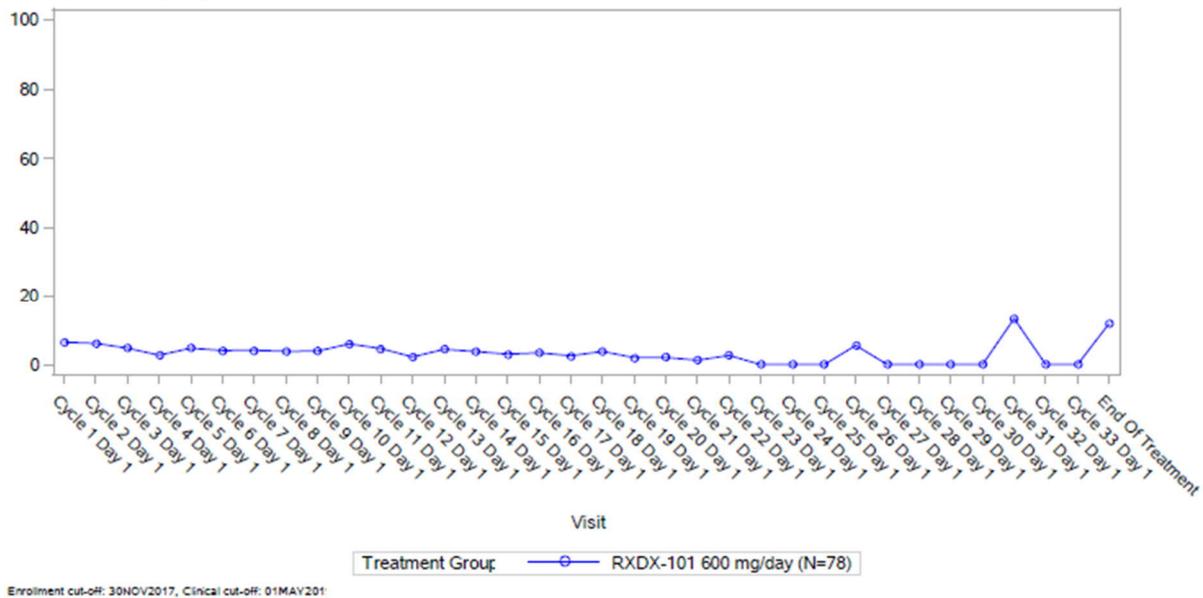


Abbildung 4-90: Darstellung der Mittelwerte der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

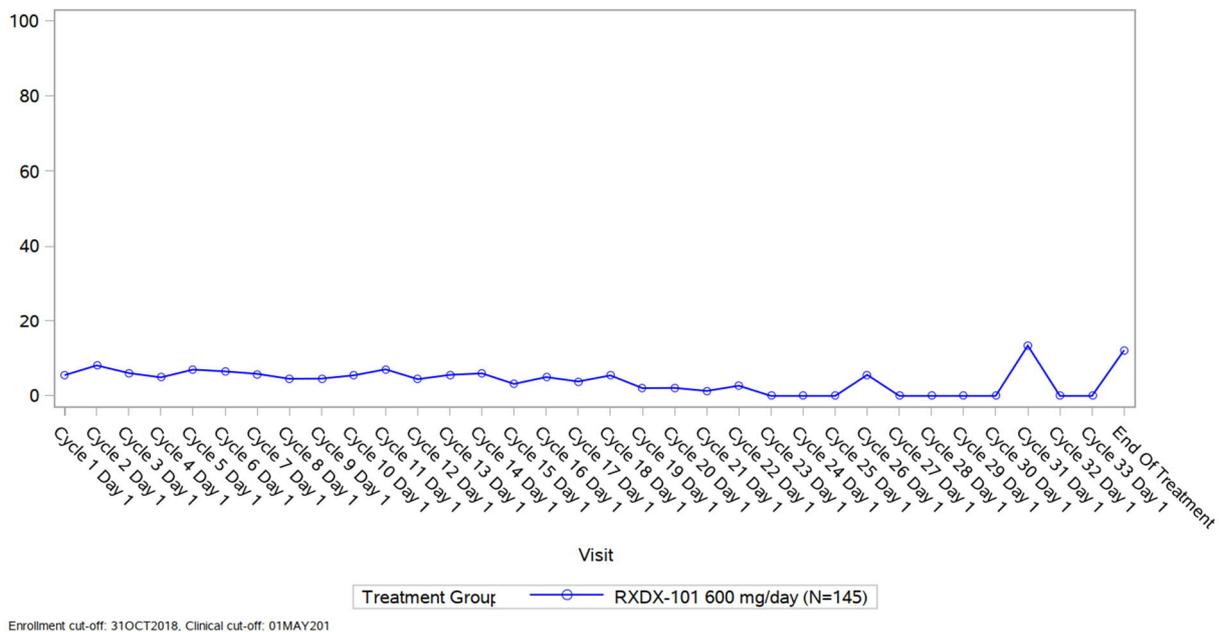


Abbildung 4-91: Darstellung der Mittelwerte der Domäne wunder Mund des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

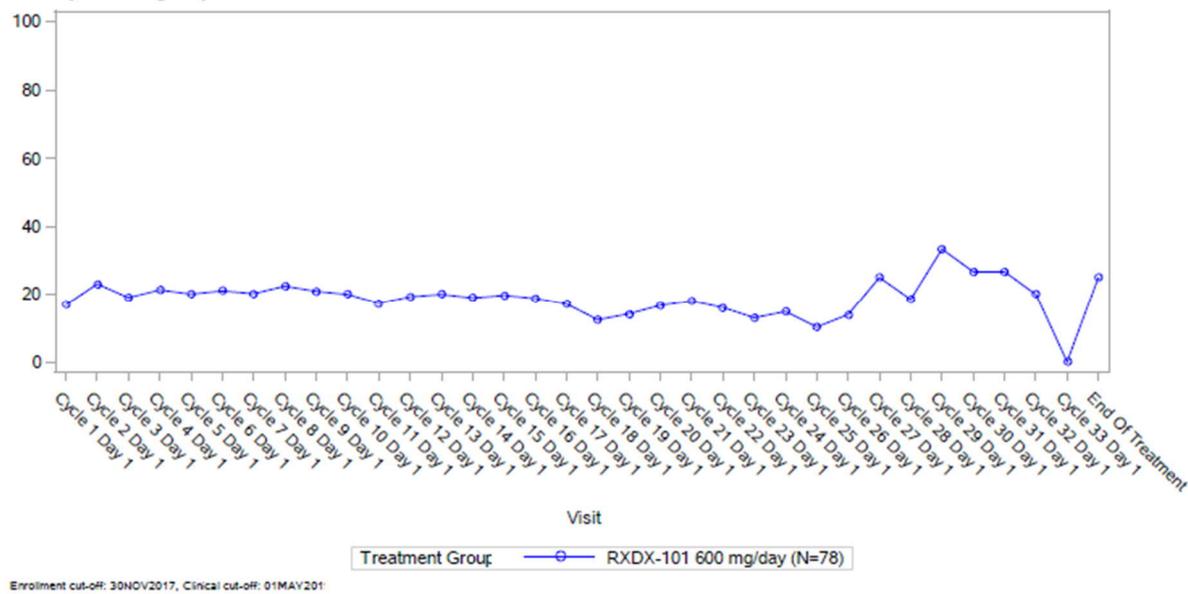


Abbildung 4-92: Darstellung der Mittelwerte der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

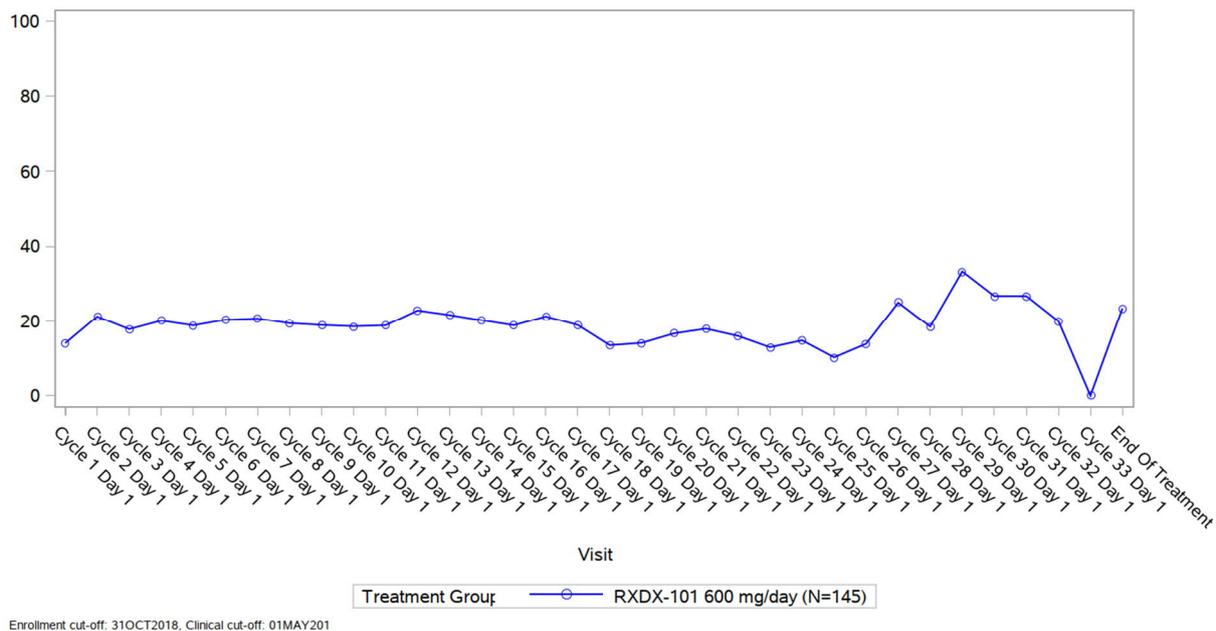


Abbildung 4-93: Darstellung der Mittelwerte der Domäne periphere Neuropathie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

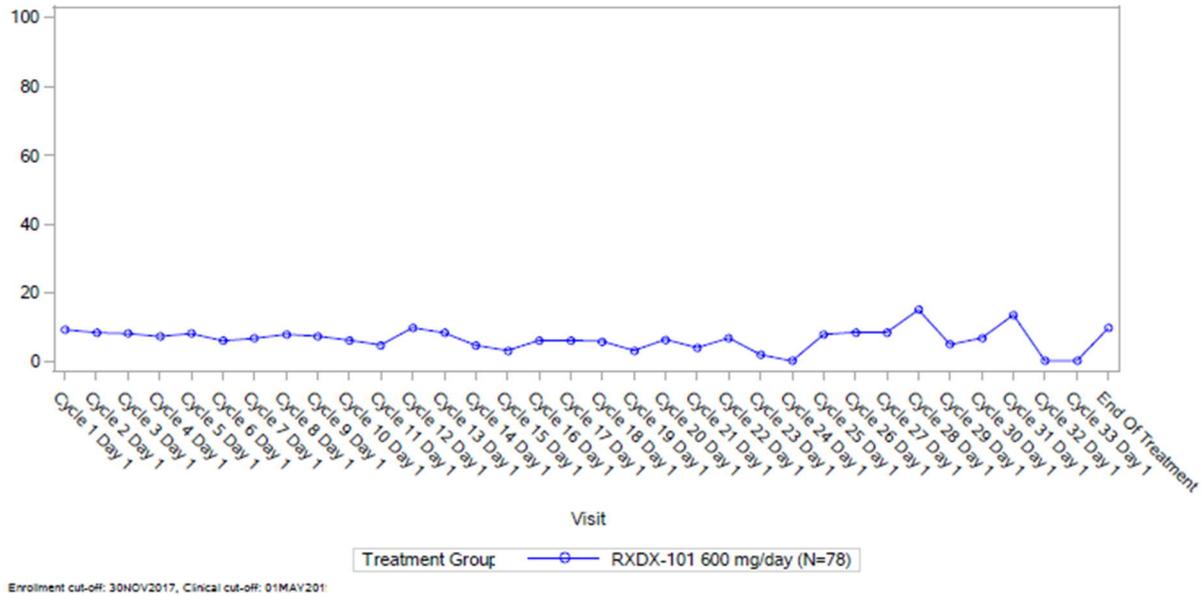


Abbildung 4-94: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

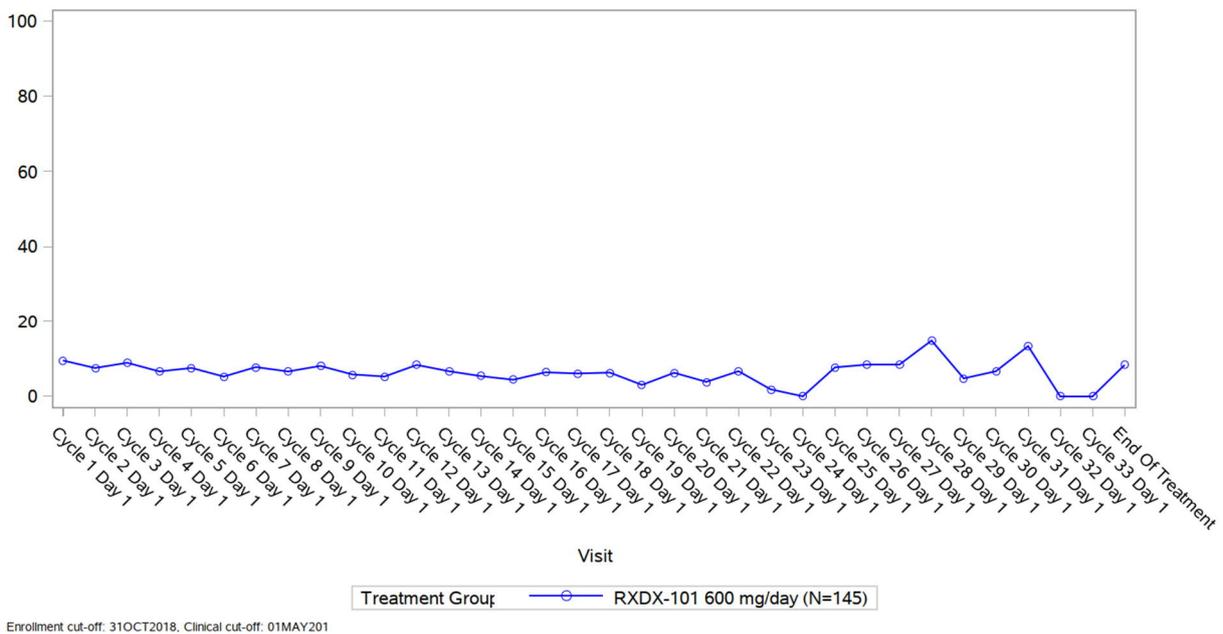


Abbildung 4-95: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Alopezie des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

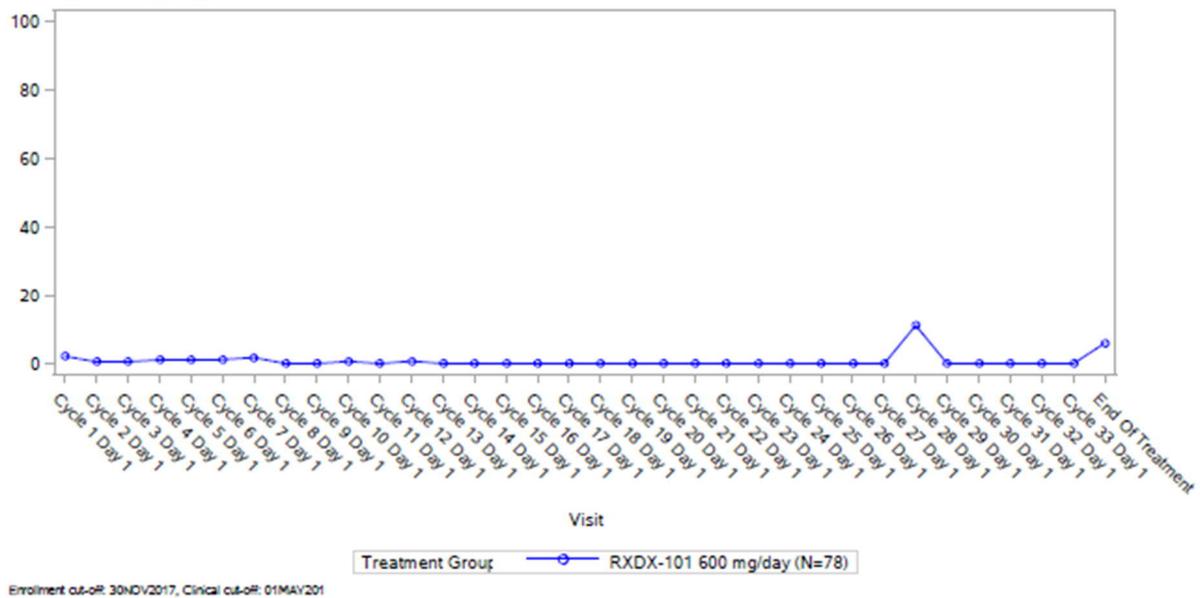


Abbildung 4-96: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

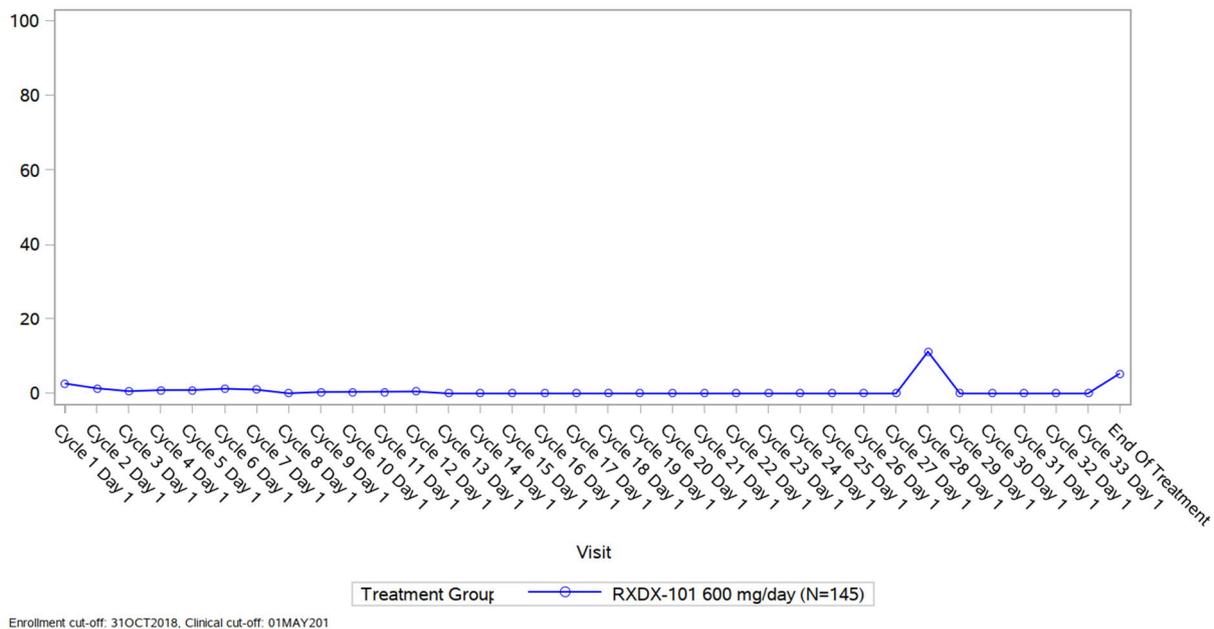


Abbildung 4-97: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Bluthusten des QLQ-LC13 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Die Darstellungen der Mittelwerte zeigen, dass es zu Beginn in allen Symptomen außer Disphagie zu einer Verbesserung (Werte werden kleiner) oder Stabilisierung kommt und dass

dieser Effekt über lange Zeit beibehalten wird. Vor allem in den Symptomen Husten und Dyspnoe sind die Effekte sehr eindrucksvoll.

4.3.2.3.3.7 EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK-2	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen (112). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Lebensqualität sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (2 Fragen) • Körperliche Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>In der STARTRK-2 wurde der EORTC QLQ-C30 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: Vor der ersten Dosierung am 1. Tag des ersten Behandlungszyklus von Entrectinib zu Studienbeginn, in den folgenden Behandlungszyklen jeweils an Tag 1 vor Dosierung von Entrectinib und zu Behandlungsende.</p> <p>Bei Patienten, die ohne Progress die Studienbehandlung abbrechen, wurde der Fragebogen alle 4 Wochen ausgefüllt, bis zum Progress. Trat dieser in den ersten 6 Monaten nach Behandlungsabbruch ein, verlängerte sich ab dem Progress das Beobachtungsintervall auf 8 Wochen, bis 6 Monate nach Behandlungsende erreicht waren.</p> <p>Die Patienten dokumentierten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens mittels eines tragbaren elektronischen Gerätes. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen und der ersten Dosis Entrectinib des entsprechenden Behandlungszyklus.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (36):</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden TTE Analysen (Zeit bis zur Abnahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) dargestellt. Nur wenn mindestens die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet war, wurde ein Score berechnet, anderenfalls wurde der Score als „fehlend“ gewertet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten der ROS1 EE, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit und NDA.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Die für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogener Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30) berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit bis zum Studienende bei über 70 % (siehe Tabelle 4-80).

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

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität - der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE				
Visite	Datenschnitt			
	NDA		EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit	
	N	Minimum n (%)	N	Minimum n (%)
Zyklus 1	37	91,9	142	97,9
Zyklus 2	33	87,9	126	92,6
Zyklus 3	32	93,8	118	90,1
Zyklus 4	32	87,5	120	93,8
Zyklus 5	31	93,5	118	95,2

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

Zyklus 6	31	93,5	112	92,6
Zyklus 7	30	90	106	93,8
Zyklus 8	28	89,3	97	91,5
Zyklus 9	25	100	96	98,0
Zyklus 10	25	96	86	96,6
Zyklus 11	24	100	78	97,5
Zyklus 12	24	87,5	69	90,8
Zyklus 13	22	95,5	62	93,9
Zyklus 14	22	100	57	95,0
Zyklus 15	22	95,5	54	94,7
Zyklus 16	21	71,4	47	94,0
Zyklus 17	18	77,8	44	97,8
Zyklus 18	15	53,3	37	90,2
Zyklus 19	13	61,5	33	91,7
Zyklus 20	9	100	32	88,9
Zyklus 21	7	57,1	26	89,7
Zyklus 22	7	28,6	25	86,2
Zyklus 23	4	25	18	85,7
Zyklus 24	1	100	18	90,0
Zyklus 25	1	0	13	86,7
Zyklus 26	-	-	12	85,7
Zyklus 27	-	-	8	72,7
Zyklus 28	-	-	9	90,0
Zyklus 29	-	-	7	77,8
Zyklus 30	-	-	5	71,4
Zyklus 31	-	-	5	71,4
Zyklus 32	-	-	5	83,3
Zyklus 33	-	-	2	100,0
Zyklus 34	-	-	0	0,0
Zyklus 35	-	-	0	0,0
Behandlungsende	13	38,5	44	68,8

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: minimale Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 01.05.2019
 Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Funktionsskalen und des Gesundheitszustands/Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 EE		
Datenschnitt	NDA	EMA-ROS1-Wirksamkeit

Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	17/37 (45,9)	15,61 [4,63;17,54]	39/78 (50)	11,30 [2,79;20,04]
Körperliche Funktion	14/37 (37,8)	18,04 [6,41;n.e.]	36/78 (46,2)	18,04 [9,17;21,16]
Rollenfunktion	17/37 (45,9)	7,39 [3,71;n.e.]	43/78 (55,1)	7,39 [3,68;20,04]
Emotionale Funktion	16/37 (43,2)	13,83 [6,54;n.e.]	37/78 (47,4)	13,83 [6,54;25]
Kognitive Funktion	27/37 (73)	3,25 [1,48;4,63]	54/78 (69,2)	2,79 [1,87;4,63]
Soziale Funktion	18/37 (48,6)	9,3 [6,41;n.e.]	37/78 (47,4)	14,62 [6,41;n.e.]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht
 Datenschnitt: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle: Anhang 4-G

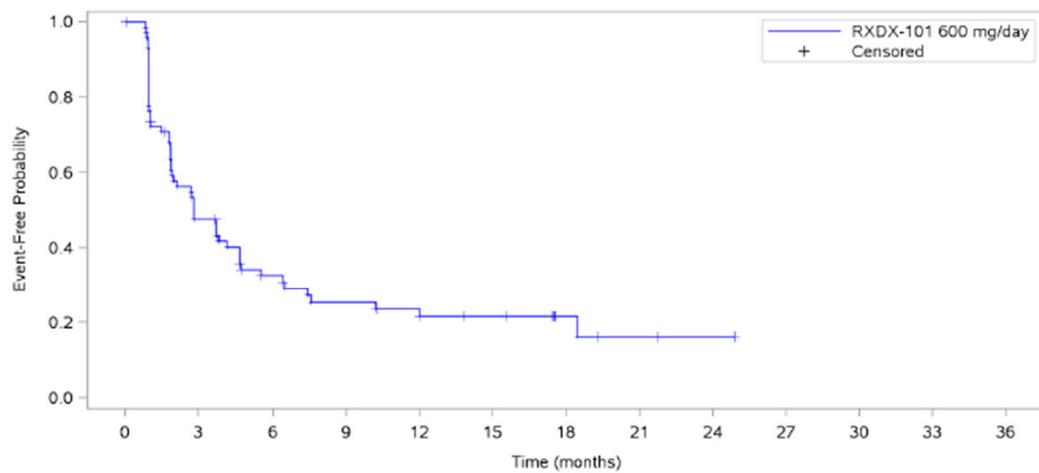
STARTRK-2 ROS1 EE				
Datenschnitt	NDA		EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	17/37 (45,9)	15,61 [4,63;17,54]	68/145 (46,9)	11,30 [6,44; 17,54]
Körperliche Funktion	14/37 (37,8)	18,04 [6,41;n.e.]	71/145 (49)	12,02 [7,43; 20,24]
Rollenfunktion	17/37 (45,9)	7,39 [3,71;n.e.]	77/145 (53,1)	9,23 [3,71; 16,36]
Emotionale Funktion	16/37 (43,2)	13,83 [6,54;n.e.]	60/145 (41,4)	15,61 [11,99; 25,00]
Kognitive Funktion	27/37 (73)	3,25 [1,48;4,63]	101/145 (69,7)	2,83 [2,00; 4,60]
Soziale Funktion	18/37 (48,6)	9,3 [6,41;n.e.]	72/145 (49,7)	9,30 [5,68; 16,36]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht

Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-ROS1-Wirksamkeit: ECOD 30.11.2017, CCOD 01.05.2019; EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit ECOD: 31.10.2018, CCOD 01.05.2019

Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson

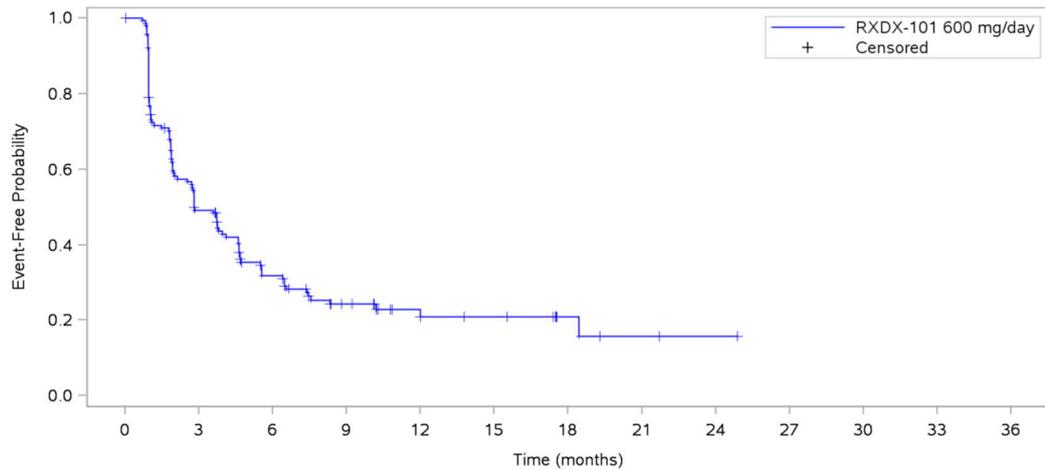
Quelle: Anhang 4-G



Patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
RXDX-101 600 mg/day	78	33	19	14	10	9	4	2	1	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	8	12	13	15	16	21	22	23	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

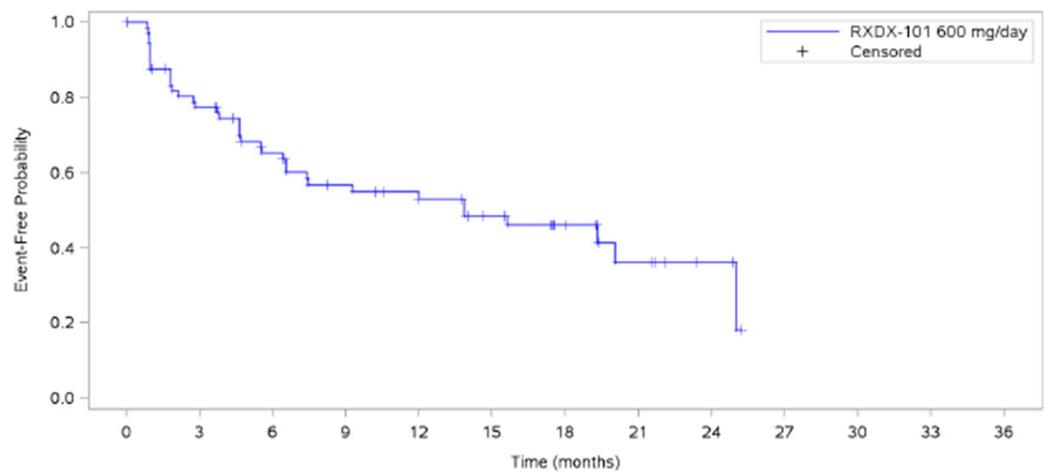
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	65	36	20	10	9	4	2	1	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	11	19	27	35	36	41	42	43	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

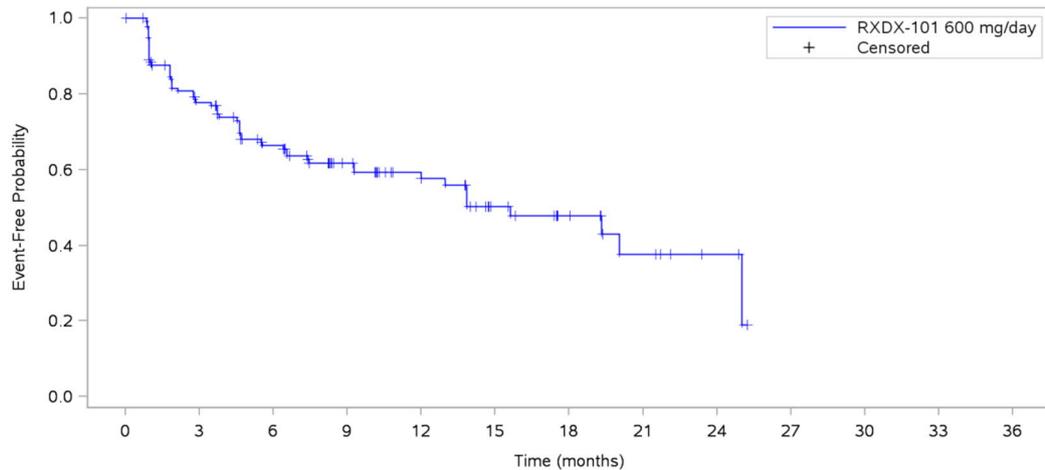
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	54	41	32	25	20	13	7	3	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	8	13	17	22	25	31	35	39	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

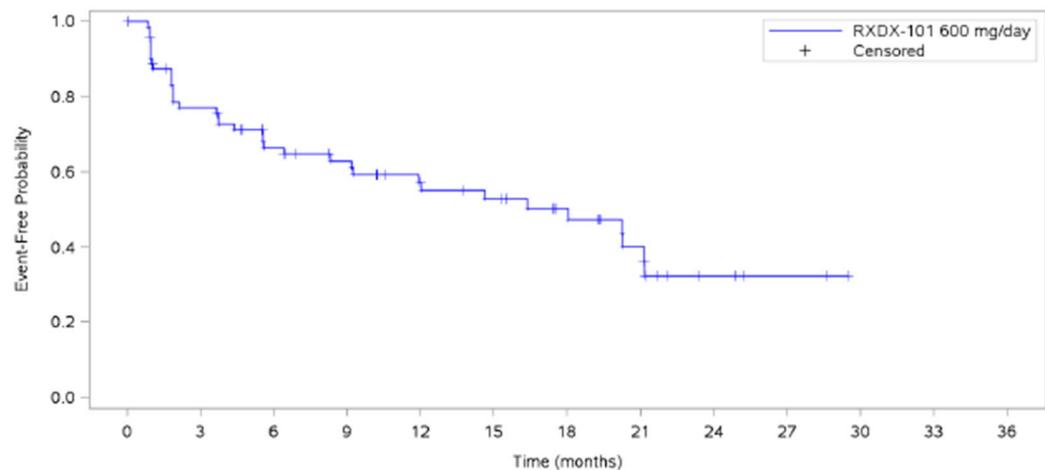
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	102	77	53	33	21	13	7	3	NE	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	13	24	43	60	68	75	79	83	NE	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

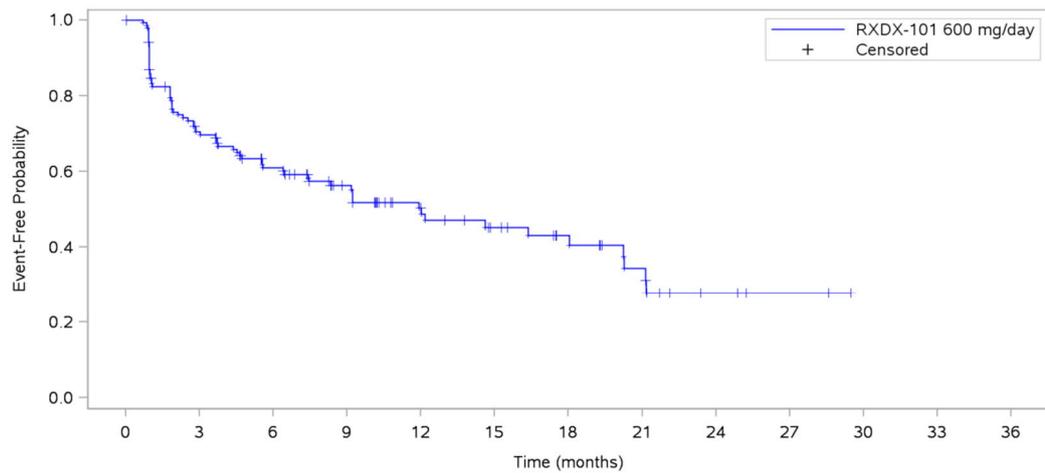
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	53	41	35	27	23	17	11	4	2	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	9	14	18	23	25	30	33	38	40	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

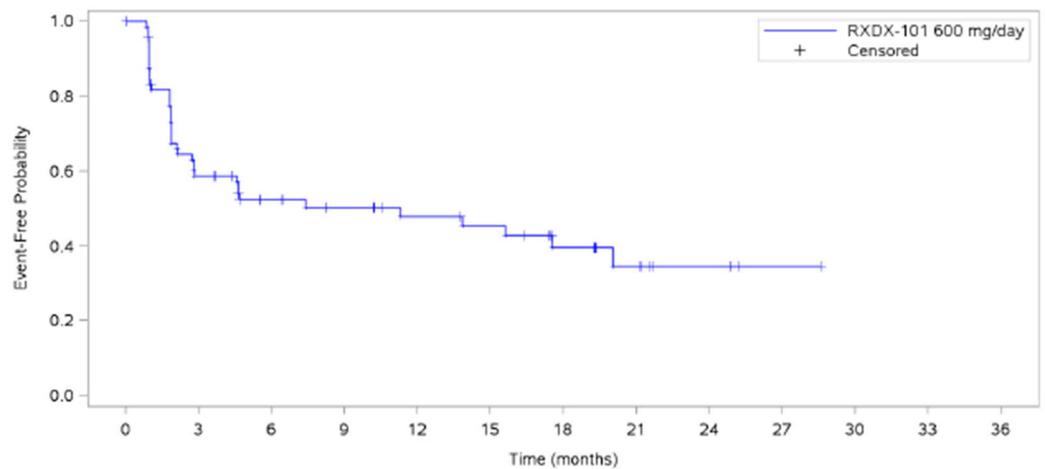
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	93	73	50	31	23	17	11	4	2	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	12	20	38	52	57	62	65	70	72	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

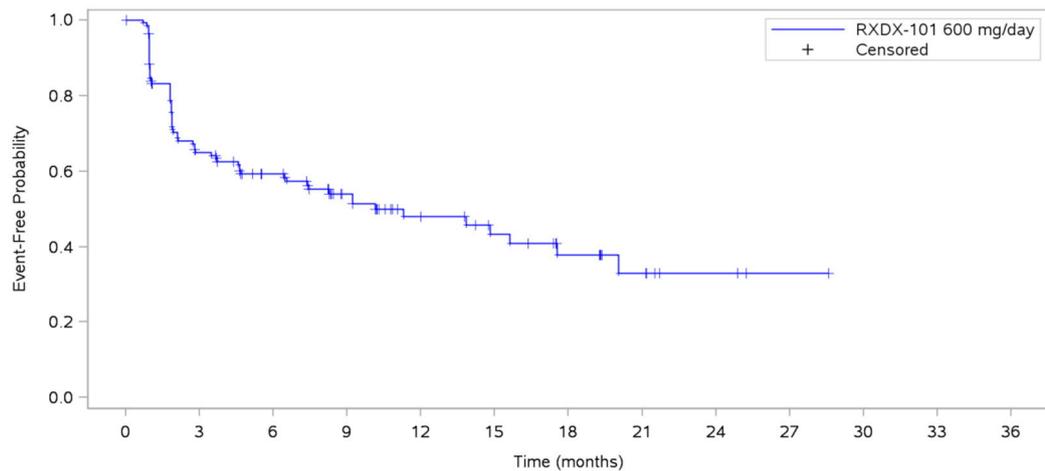
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	41	29	24	20	18	12	7	3	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	8	16	20	23	24	28	32	36	38	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017, Clinical cut-off: 01MAY2019

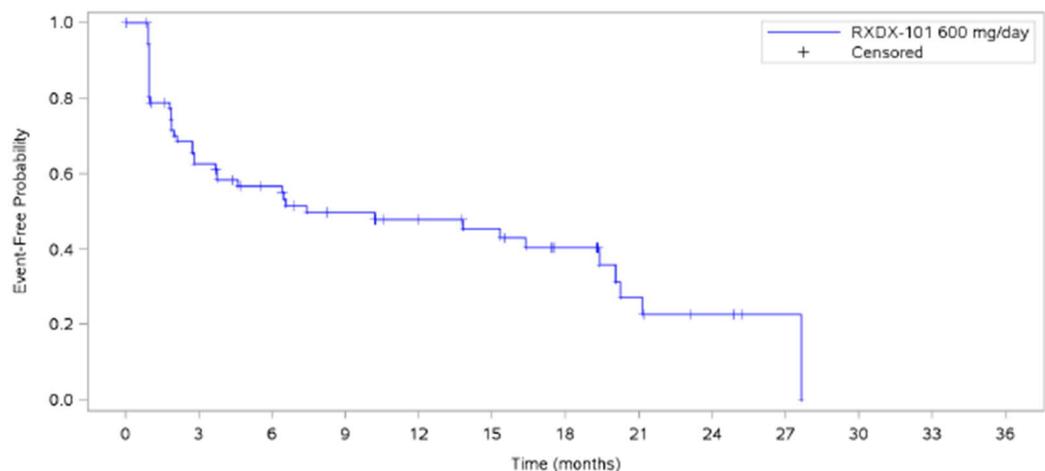
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	145	85	64	40	23	18	12	7	3	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	13	27	46	59	62	66	70	74	76	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 31OCT2018. Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk													
RXDX-101 600 mg/day	78	43	35	26	21	19	12	6	3	1	NE	NE	NE
Patients censored													
RXDX-101 600 mg/day	0	9	13	18	22	23	28	31	33	35	NE	NE	NE

Enrollment cut-off: 30NOV2017. Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

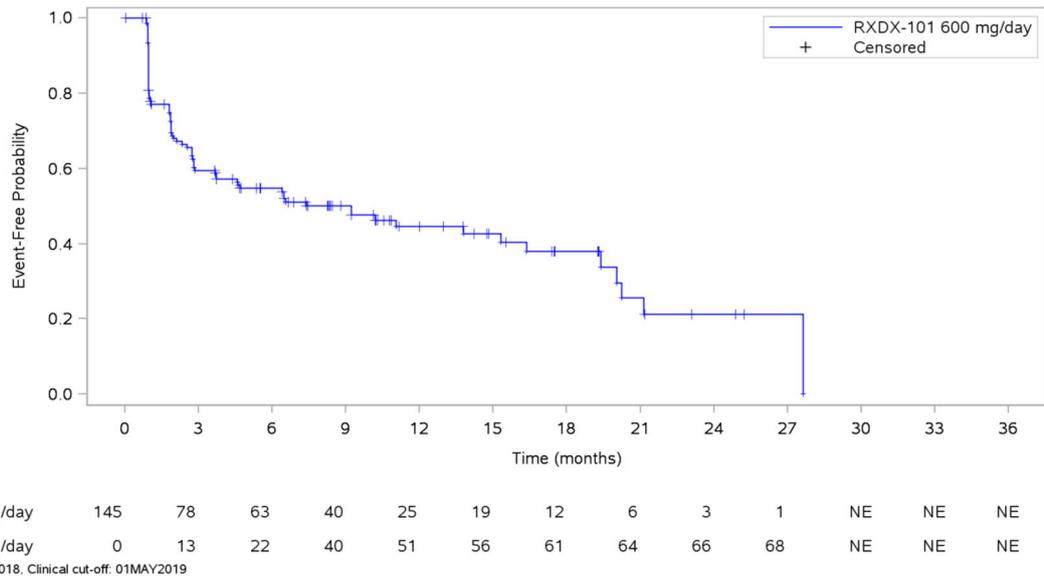


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

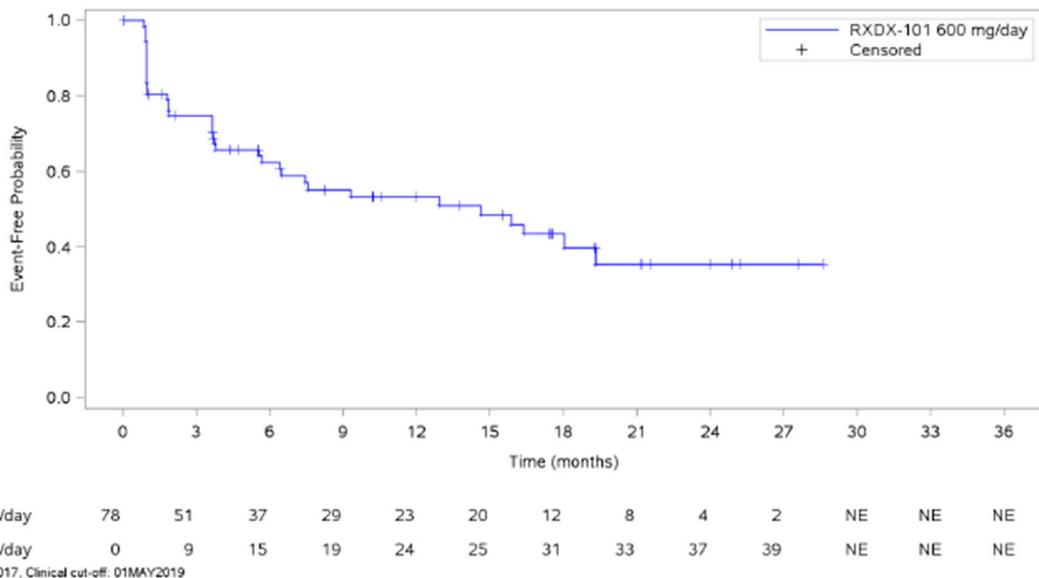
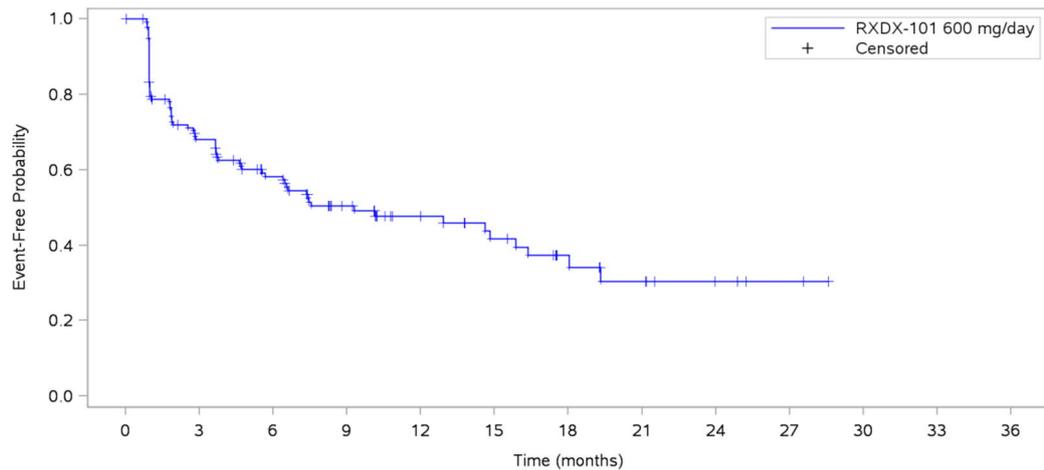


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.



Patients at risk														
RXDX-101 600 mg/day	145	88	65	41	26	20	12	8	4	2	NE	NE	NE	
Patients censored														
RXDX-101 600 mg/day	0	14	25	41	54	57	63	65	69	71	NE	NE	NE	

Enrollment cut-off: 31OCT2018, Clinical cut-off: 01MAY2019

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Die Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands betrug 11,30 Monate (95 %-KI [6,44; 17,54]). Die Werte der körperlichen und emotionalen Funktionsskalen konnten unter Entrectinib im Median 12,02 Monate (95 % KI [7,43; 20,24]), respektive 15,61 Monate (95 % KI [11,99; 25,00]) aufrechterhalten werden. Die Verschlechterung der kognitiven Funktion wurde bei Patienten in Behandlung nach 2,83 Monaten (95 % KI [2,00; 4,60]) erreicht und es dauerte im Median 9,30 Monate (95 % KI [5,68; 16,36]), bis sich die soziale Funktion verschlechterte. Für die Rollenfunktion betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung 9,23 Monate (95 %-KI [3,71; 16,36]).

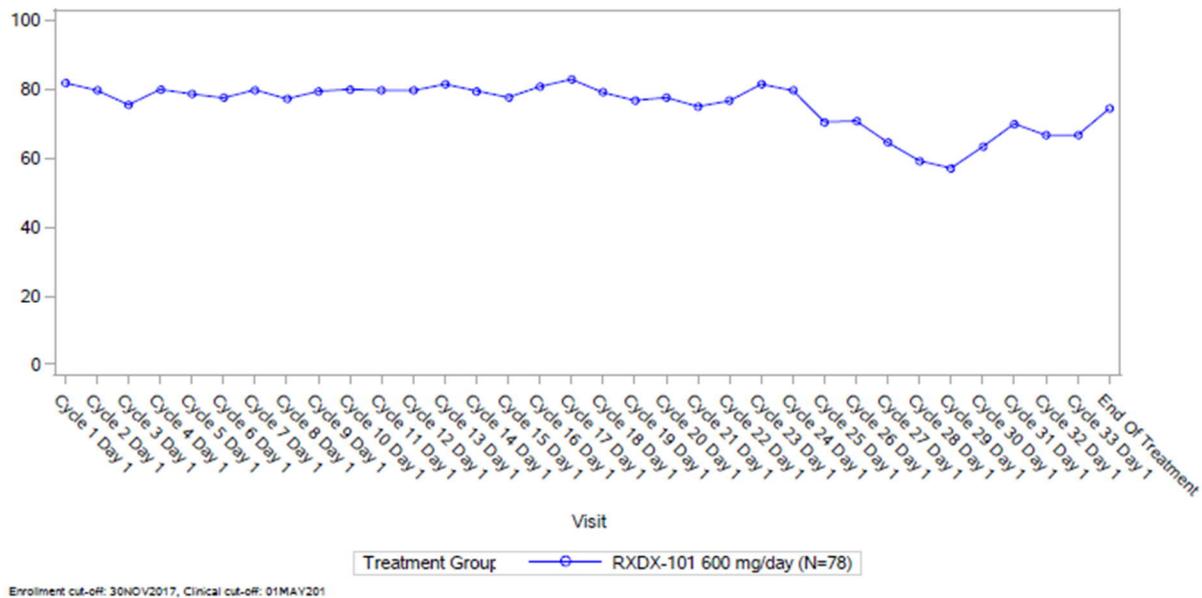


Abbildung 4-110: Darstellung der Mittelwerte der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

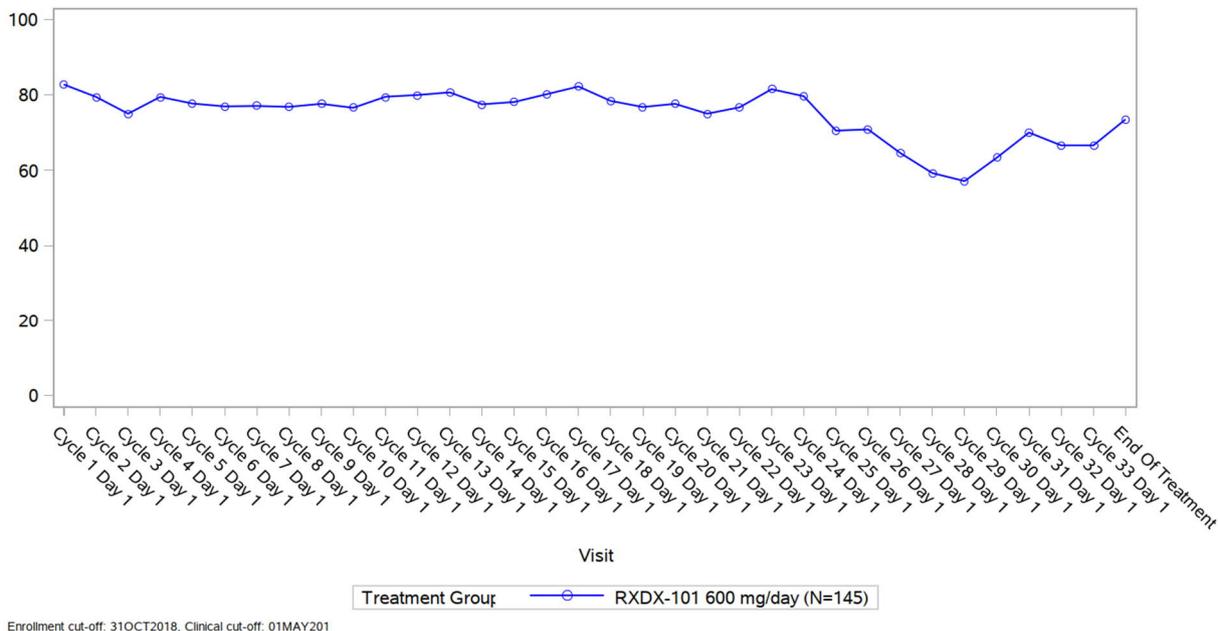


Abbildung 4-111: Darstellung der Mittelwerte der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

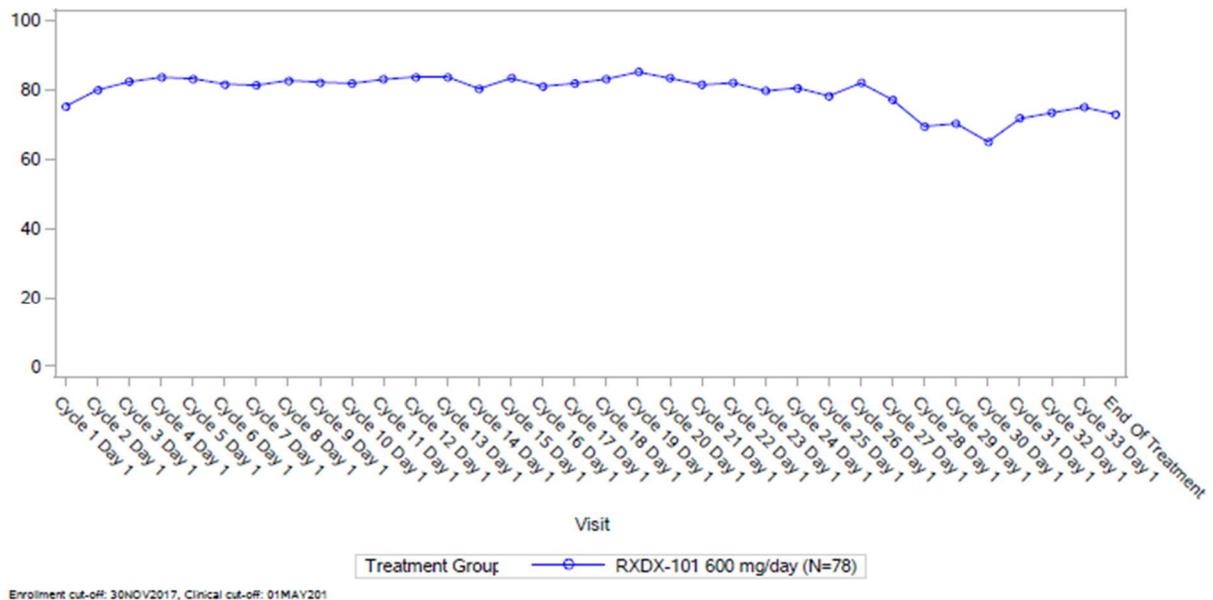


Abbildung 4-112: Darstellung der Mittelwerte der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

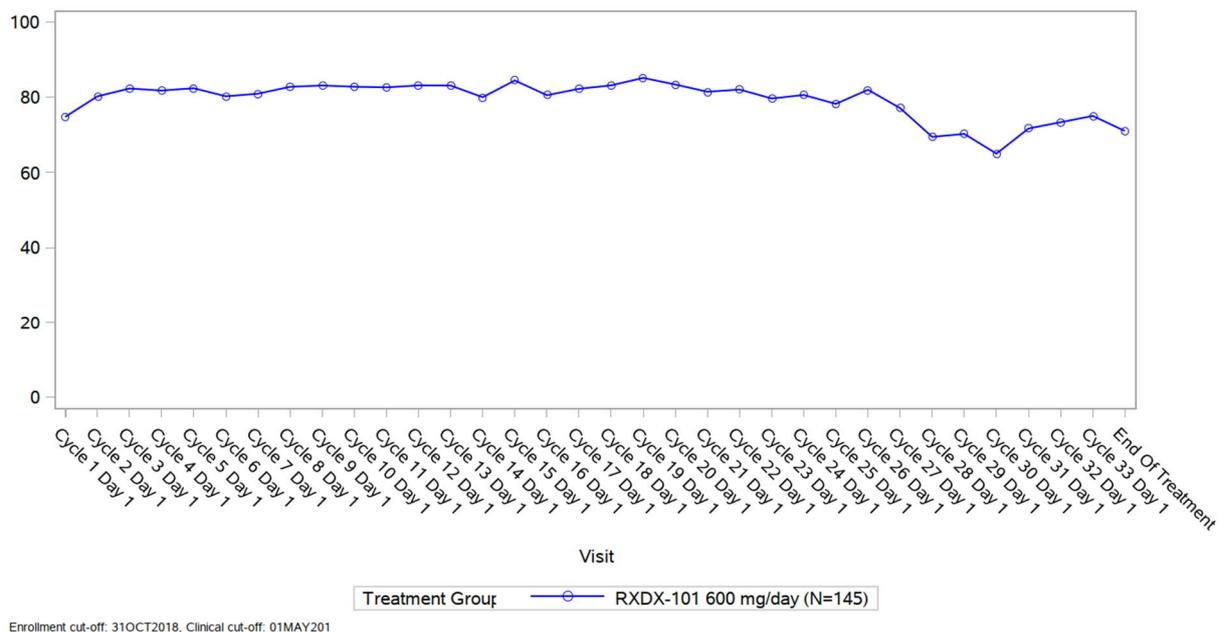


Abbildung 4-113: Darstellung der Mittelwerte der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

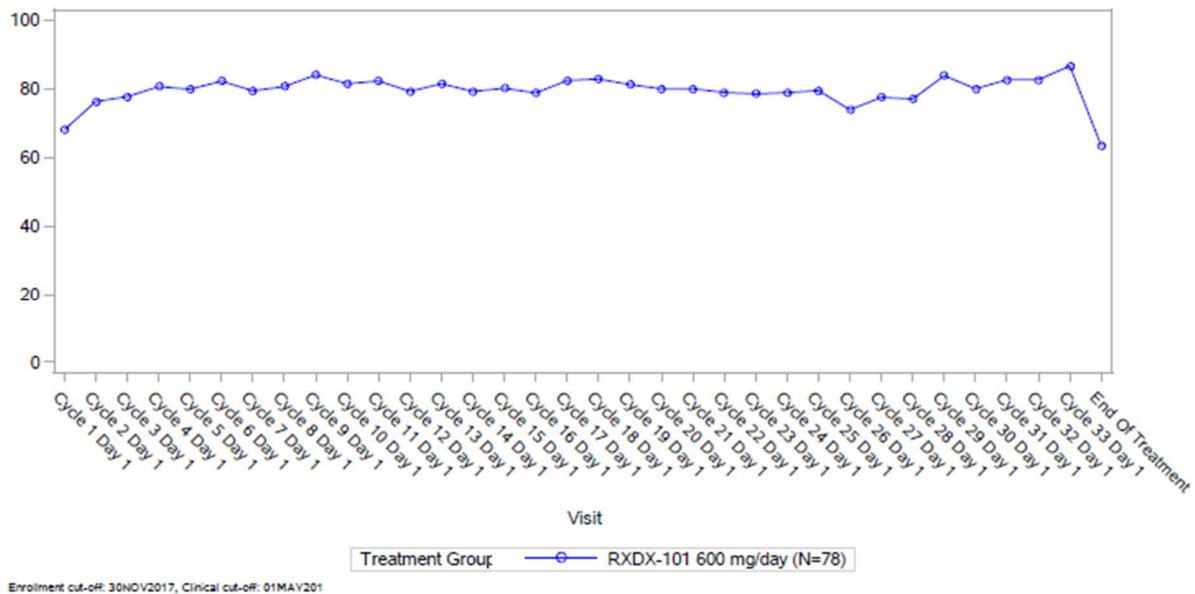


Abbildung 4-114: Darstellung der Mittelwerte der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

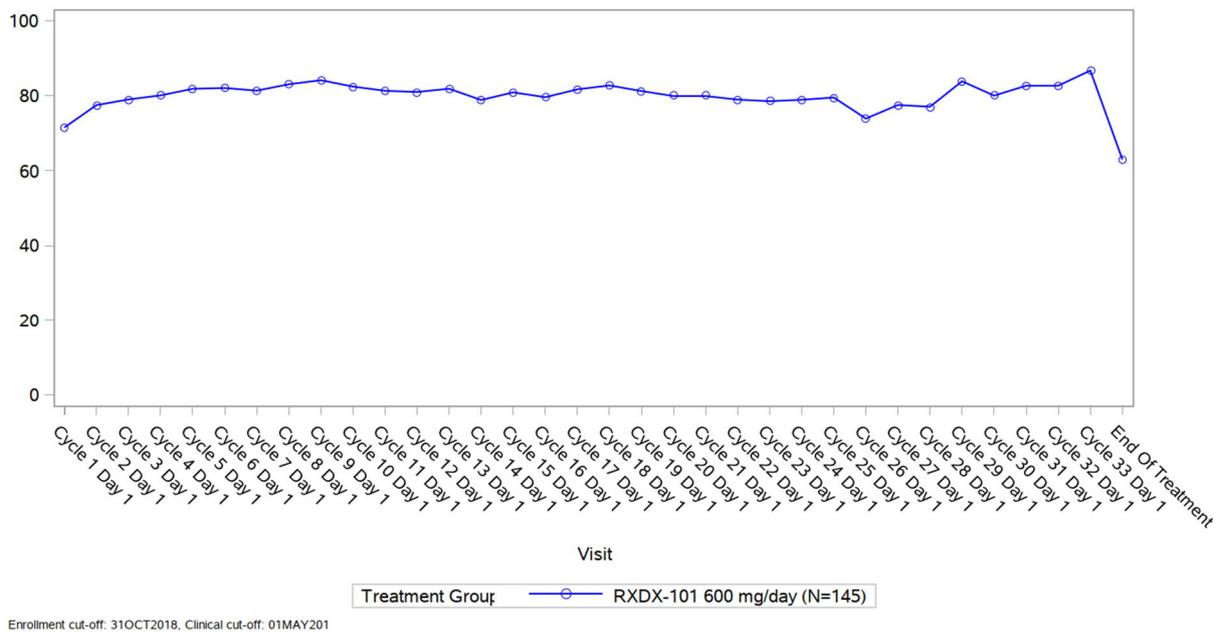


Abbildung 4-115: Darstellung der Mittelwerte der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

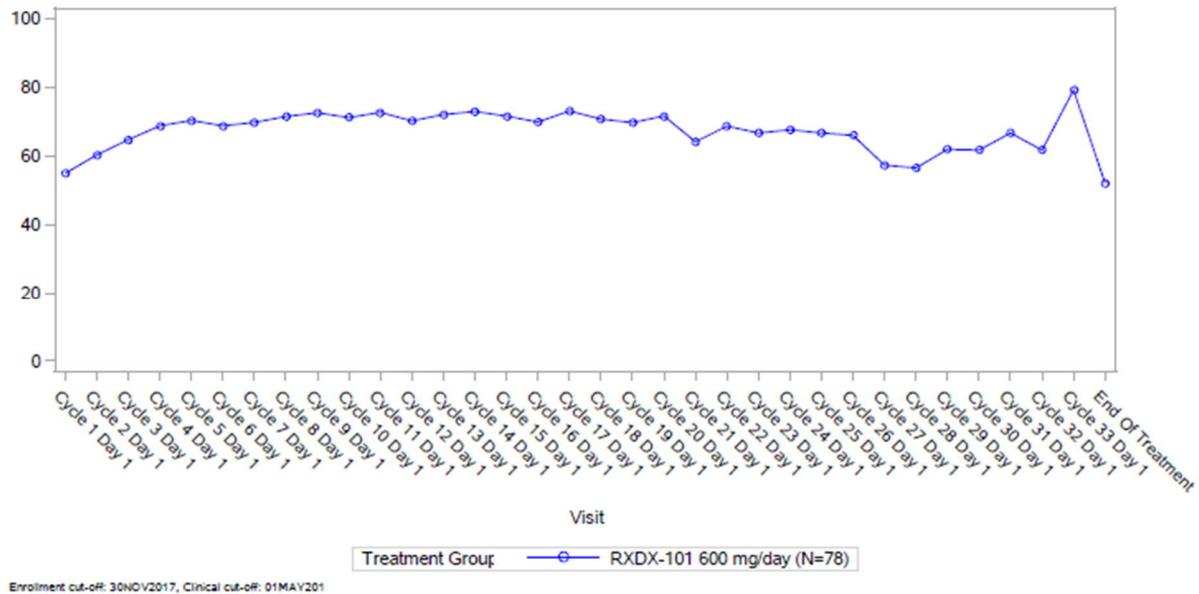


Abbildung 4-116: Darstellung der Mittelwerte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

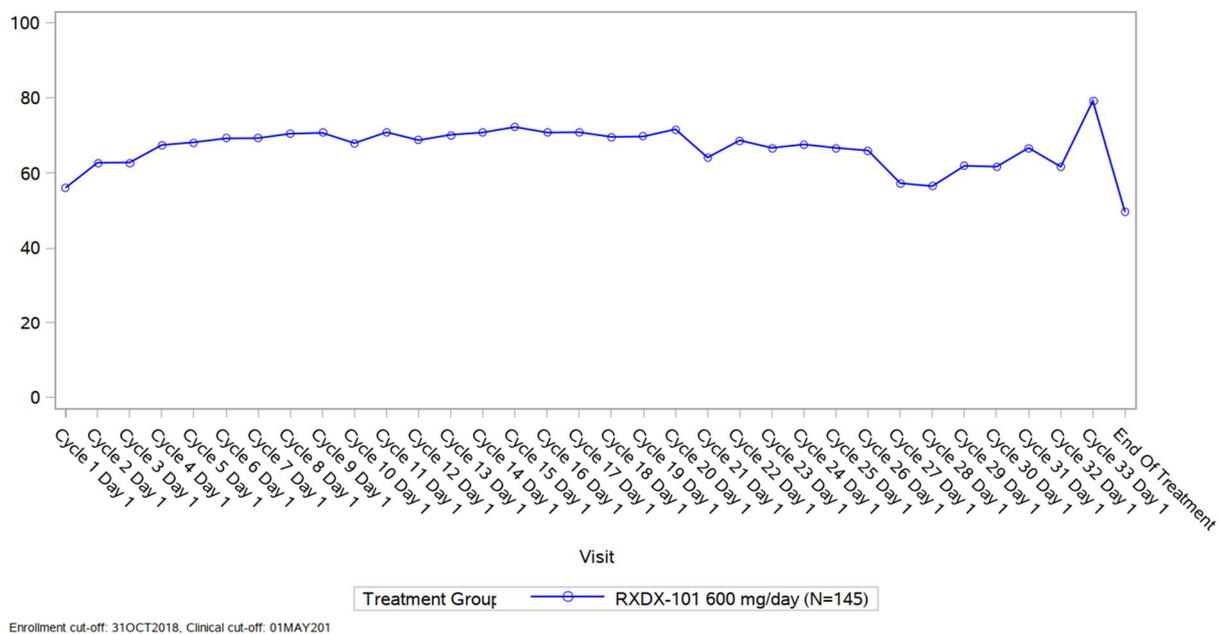


Abbildung 4-117: Darstellung der Mittelwerte der Domäne allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

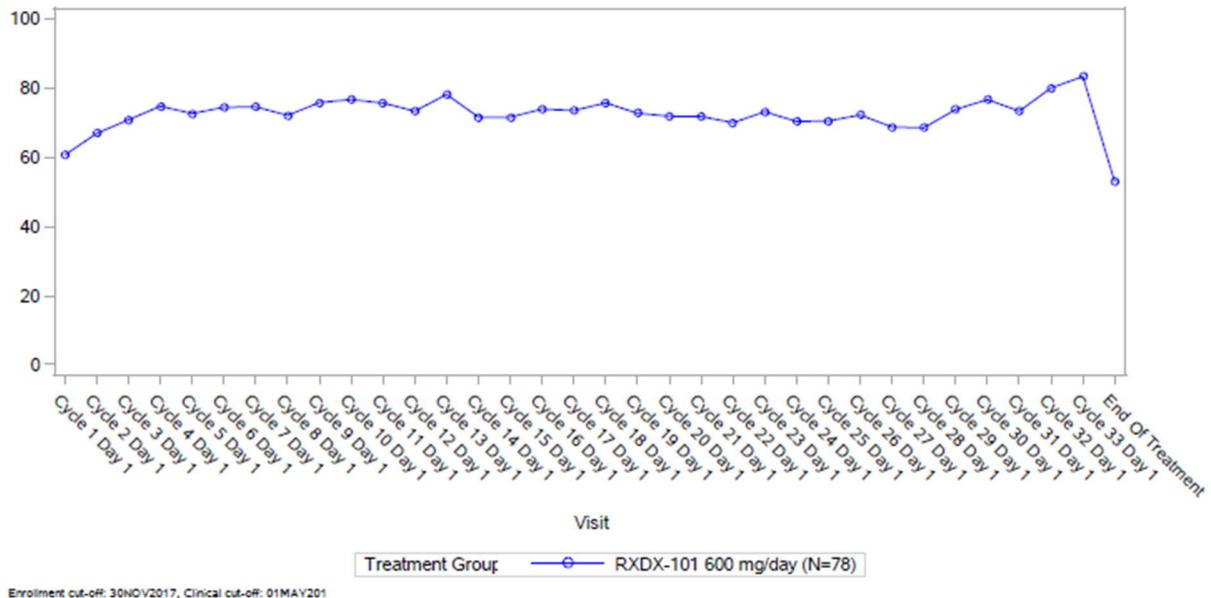


Abbildung 4-118: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

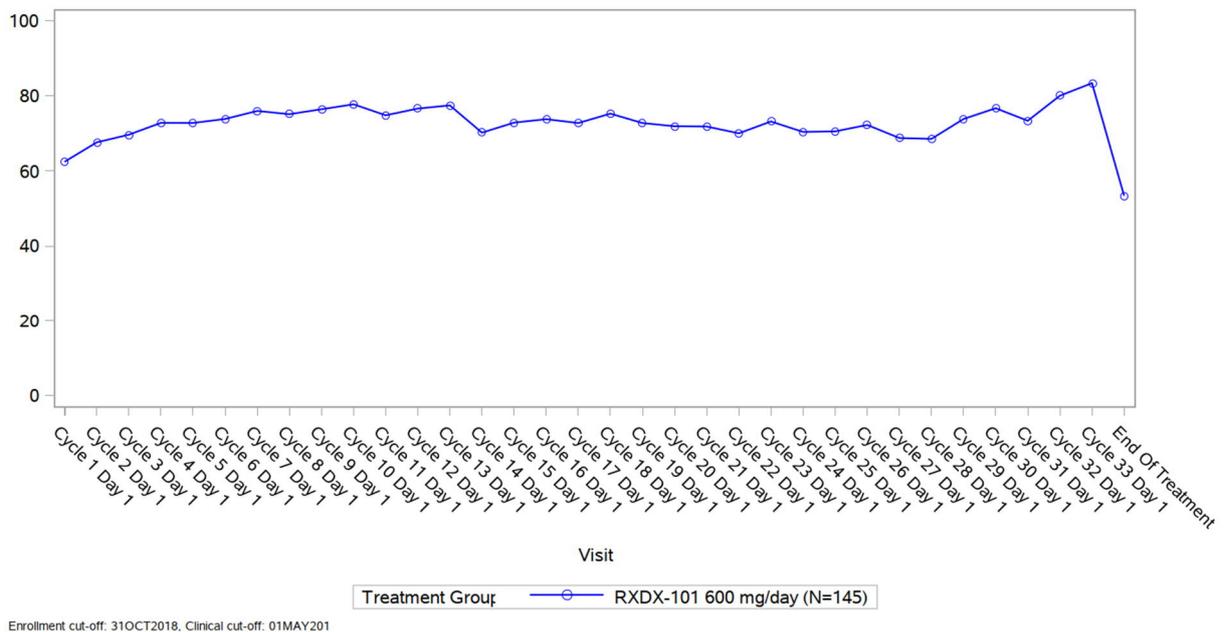


Abbildung 4-119: Darstellung der Mittelwerte der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naïven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

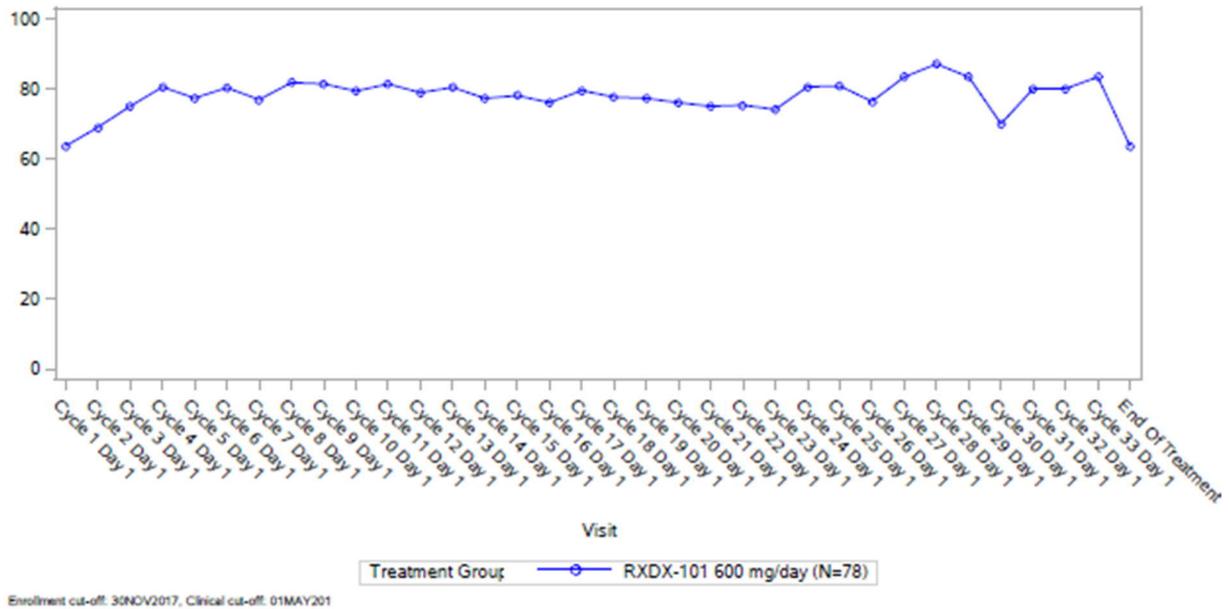


Abbildung 4-120: Darstellung der Mittelwerte der soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-ROS1-Wirksamkeit.

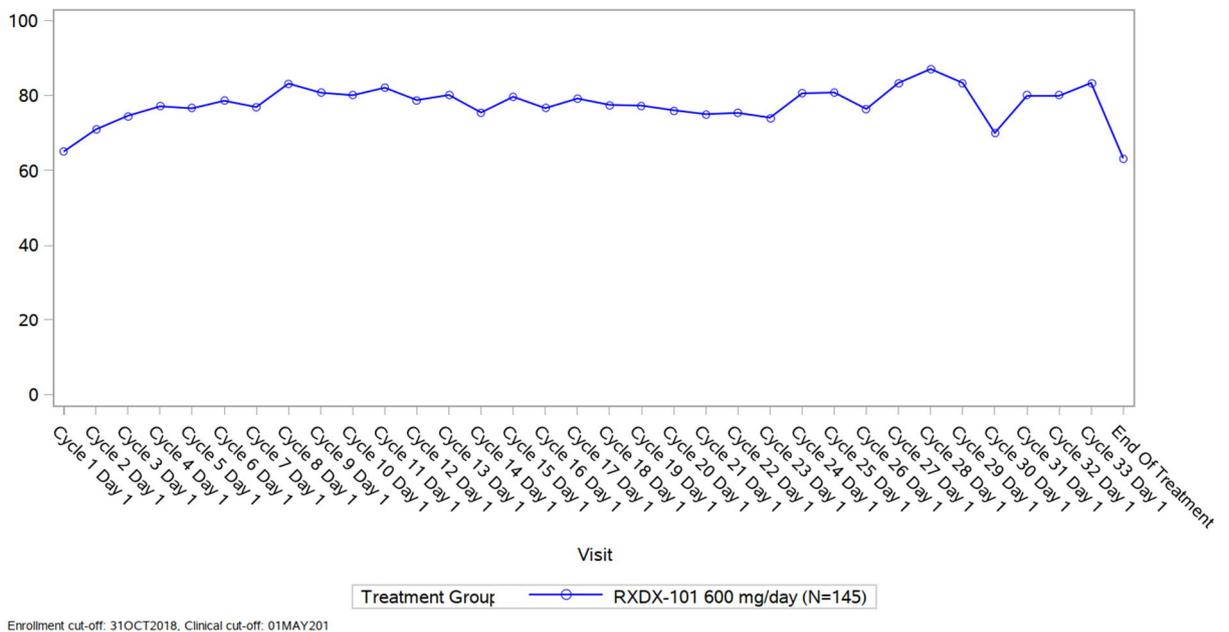


Abbildung 4-121: Darstellung der Mittelwerte der soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit.

Die Darstellungen der Mittelwerte zeigen, dass es zu Beginn in allen Domänen der Lebensqualität zu einer Verbesserung (Werte werden größer) oder Stabilisierung kommt und dass dieser Effekt über lange Zeit beibehalten wird

4.3.2.3.3.8 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	<p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) wird jedes nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bezeichnet, das einem Studienteilnehmer unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit Entrectinib widerfährt.</p> <p>Alle UE wurden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology for Adverse Events) Version 4.0 und der Kausalität eingestuft.</p> <p>Sämtliche UE wurden nachbeobachtet, bis sie sich entweder bis zu ihrem ursprünglichen Wert (oder besser) zurückgebildet hatten, als stabil durch den Prüfarzt eingeschätzt wurden, der Patient nicht mehr für ein Follow-Up zur Verfügung stand ("Lost to follow-up") oder die Zustimmung zur Studienteilnahme widerrief (was zuerst eintrat). Im vorliegenden Dossier wird davon ausgegangen, dass ein Patient sich von einem UE erholt hat, wenn das UE laut Prüfarzt als „recovered“ oder „recovered with sequelae“ angegeben wird. Die Angaben im Dossier zum Ausgang der berichteten UE beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweils berichteten UE.</p> <p>Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis von Entrectinib auftraten, wurden im Datenerfassungsbogen (eCRF, electronic Case Report Form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18.0) klassifiziert.</p> <p>Bei Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch noch keine Studienmedikation erhalten hatten, wurden nur SUE erfasst, die im Zusammenhang mit im Protokoll vorgeschriebenen Assessments standen. Sobald eingeschlossene Patienten Studienmedikation erhalten hatten, mussten alle SUE unabhängig von der Berichtszeit von 30 Tagen berichtet werden, bis der Patient entweder verstarb, nicht mehr für ein Follow-Up zur Verfügung stand ("Lost to follow-up") oder die Zustimmung zur Studienteilnahme widerrief (was zuerst eintrat).</p> <p>Persistierende UE waren definiert als UE, die ohne Wiederherstellung während der Therapiedauer anhielten. Bei diesen UE wurde der initiale Schweregrad berichtet. Wenn sich bei einem persistierenden UE der Schweregrad änderte, wurde das initiale UE geschlossen und ein neues UE im eCRF berichtet. Wenn ein zunächst nicht-schwerwiegendes UE nachträglich als SUE eingestuft wurde, wurde das initiale Ereignis geschlossen und ein neues Ereignis als SUE in das eCRF eingetragen und innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet.</p> <p>Ein wiederauftretendes UE war definiert als ein UE, das während der Zyklen vollständig zurückgebildet war und dann erneut auftrat. Dieses musste als separates UE im eCRF dokumentiert werden.</p> <p>Eine vorbestehende Erkrankung musste entsprechend im eCRF dokumentiert werden und nur dann als UE gemeldet werden, wenn sich die Häufigkeit, die Schwere oder der Charakter der vorbestehenden Erkrankung während der Studiendauer verschlimmerte.</p> <p><u>Auswertung nach Schweregraden</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte nach den NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.0). Folgende Schweregrade werden im vorliegenden Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE Grad 1/2 - Patienten mit UE Grad 1 - Patienten mit UE Grad 2 - Patienten mit UE Grad ≥ 3 - Patienten mit UE Grad 3 - Patienten mit UE Grad 4

- Patienten mit UE Grad 5

Patienten mit SUE

Ein SUE ist jedes UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich
- Lebensbedrohlich
- Erfordert eine stationäre Behandlung oder macht eine Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich
- Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität
- Führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern des Neugeborenen/Säuglings
- Ist nach Ermessen des Prüfarztes medizinisch signifikant oder erfordert medizinische/chirurgische Interventionen, um eines der oben genannten Ereignisse abzuwenden

Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Hier werden alle UE dargestellt, für die ein Absetzen der Medikation aufgrund des UE dokumentiert wurde.

Spezifische Verträglichkeit

Die Darstellung ausgewählter UE bezieht sich auf die identifizierten Risiken (vgl. Risk Management Plan, RMP) sowie bekannte Nebenwirkungen von Entrectinib, die das Sicherheitsprofil von Entrectinib beschreiben.

Spezifische Verträglichkeit	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse
Kongestive Herzinsuffizienz	Cardiac failure (SMQ) - Narrow
QT-Zeit-Verlängerung	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Narrow
Kognitive Störungen	PTs: altered state of consciousness, amnesia, amnesic disorder, cognitive disorder, confusional state, delirium, disorientation, disturbance in attention, hallucination, hallucination (auditory), hallucination (visual), hallucinations (mixed), impaired reasoning, incoherent, judgement impaired, memory impairment, mental disorder, mental impairment, mental status change
Periphere sensorische Neuropathie	PTs neuralgia, neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy
Dysästhesie	PTs paresthesia, hyperesthesia, hypoesthesia, dysesthesia
Ataxie	PTs ataxia, balance disorder, gait disturbances
Frakturen	PTs ankle fracture, femoral neck fracture, femur fracture, fibula fracture, foot fracture, fracture, humerus fracture, jaw fracture, lower limb fracture, pathological fracture, rib fracture, spinal compression fracture, spinal fracture, stress fracture, tibia fracture, wrist

	fracture
Sehstörungen	PTs diplopia, vision blurred, visual impairment
Neutropenie	PTs neutropenia, neutrophil count increased
Anämie	PT anemia
Gewichtszunahme	PT weight increased
Fatigue	PTs fatigue, asthenia
Gastrointestinale Erkrankungen	SOC Gastrointestinal disorders
Lungeninfektionen	PTs bronchitis, lower respiratory tract infection, lung infection, pneumonia, respiratory tract infection, upper respiratory tract infection
Ödeme	PTs face edema, fluid retention, generalized edema, localized edema, edema, edema peripheral, peripheral swelling
PT = Preferred Term; SMQ = MedDRA Standardised Queries	

Darstellung

Um das Verträglichkeitsprofil von Entrectinib zu beschreiben, werden die Inzidenzen aus der STARTRK-2 Studie herangezogen.

Analysepopulation

Die Analyse der Verträglichkeit basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben (ROS1 SE und Gesamt SE).

Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt **EMA-Verträglichkeit** und NDA

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analysis-Population. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Entrectinib Dosis erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt.						

Die für den Endpunkt „Verträglichkeit“ berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt Verträglichkeit als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dennoch handelt es sich hierbei um belastbare Endpunkte (siehe auch 4.4.1)

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

Generelle Verträglichkeit

Entrectinib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC, die bisher noch nicht mit einem ROS1-Inhibitor vorbehandelt sind. Zum jetzigen Zeitpunkt ist mit Crizotinib, einem TKI, bereits eine zielgerichtete medikamentöse Therapie verfügbar.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 SE		
Datenschnitt	NDA	EMA-Verträglichkeit

Domäne	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
Patienten mit UE	105/105	100 [96,5;100]	178/180	98,9 [96;99,7]
Patienten mit UE Grad 1/2	46/105	43,8 [34,7;53,4]	71/180	39,4 [32,6;46,7]
Patienten mit UE Grad 1	7/105	6,7 [3,3;13,1]	11/180	6,1 [3,4;10,6]
Patienten mit UE Grad 2	39/105	37,1 [28,5;46,7]	60/180	33,3 [26,9;40,5]
Patienten mit UE Grad ≥ 3	59/105	56,2 [46,6;65,3]	107/180	59,4 [52,1;66,3]
Patienten mit UE Grad 3	45/105	42,9 [33,8;52,4]	91/180	50,6 [43,3;57,8]
Patienten mit UE Grad 4	9/105	8,6 [4,6;15,5]	10/180	5,6 [3;9,9]
Patienten mit UE Grad 5	5/105	4,8 [2,1;10,7]	6/180	3,3 [1,5;7,1]
Patienten mit SUE	36/105	34,3 [25,9;43,8]	64/180	35,6 [28,9;42,8]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	9/105	8,6 [4,6;15,5]	12/180	6,7 [3,9;11,3]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
 Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
 EMA-Verträglichkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 31.10.2018
 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
 Quelle

Bei nahezu allen Patienten (98,9 %; 95 % KI [96; 99,7]) trat ein UE auf.

Schwere UE (UE Grad ≥ 3) traten bei 59,4 % der Patienten (95 % KI [52,1;66,3]) auf und waren zu 80 % reversibel. Es handelte sich hierbei am häufigsten um UE der SOC “Untersuchungen” (23,3 % der Patienten) und “Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums” (16,1 % der Patienten).

UE Grad 3 wurden bei 50,6 % der Patienten (95 % KI [43,3; 57,8]) berichtet, wobei die häufigsten UE Grad 3 den SOC “Untersuchungen” (22,2 % der Patienten, häufigster PT Gewichtszunahme) und “Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums” (15,0 % der Patienten, häufigster PT Dyspnoe) zugeordnet waren. Die Mehrheit der UE Grad 3 (81,5 %) war reversibel.

UE Grad 4 wurden bei 5,6 % der Patienten (95 % KI [3; 9,9]) berichtet, wobei eine Hyperurikämie (häufigstes UE) bei 1,7 % der Patienten auftrat. Alle weiteren UE Grad 4 waren singuläre Ereignisse. Die Mehrheit der UE Grad 4 (82,6 %) war reversibel.

Im Rahmen der Studie traten insgesamt 51 Todesfälle in der ROS1 SE (180 Patienten) auf. Die häufigste Todesursache war hierbei Tod durch ein Fortschreiten der malignen Grunderkrankung. Bei 6 Patienten (3,3 % der Patienten, 95 % KI [1,5;7,1]) in der ROS1-positiven Gruppe trat ein UE Grad 5 auf, d.h. ein UE mit tödlichem Ausgang. Es wurden folgende UE Grad 5 berichtet: kardiogener Schock (1 Patient), Pneumonie (1 Patient), Sepsis (1 Patient), Schlaganfall (1 Patient), Dyspnoe (1 Patient), Lungenembolie (1 Patient).

Schwerwiegende UE traten bei 35,6 % der Patienten auf (95 % KI [28,9;42,8]). Am häufigsten waren SUE der SOC “Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums” (11,7 % der Patienten) und “Infektionen und parasitäre Erkrankungen” (10,0 % der Patienten). Die beobachteten SUE waren mehrheitlich reversibel (85,9 %).

Insgesamt brachen 6,7 % der Patienten (95 % KI [3,9;11,3]) die Therapie mit Entrectinib aufgrund eines UE ab. Diese UE sind auf verschiedene SOC's zurückzuführen, wobei kein UE gehäuft auftrat.

Da die STARTRK-2 aktuell noch aktiv Patienten rekrutiert, kann zum aktuellen Zeitpunkt noch keine abschließende Aussage bezüglich der Reversibilität von UE getroffen werden. Es werden hier in diesem Zusammenhang die UEs berichtet, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts reversibel waren.

Derzeit liegt keine direkt vergleichende Evidenz zwischen Entrectinib und Crizotinib vor.

Ein Vergleich von Inzidenzen der Verträglichkeit zwischen der STARTRK-2 und der EUCROSS Studie enthält ein hohes Verzerrungspotential, da die medianen Beobachtungs- und Behandlungszeiten der EUCROSS nicht angegeben wurden und somit Unterschiede der Beobachtungszeiten zwischen den Studien nicht ausgeschlossen werden können. Die mediane Beobachtungszeit der Wirksamkeits-Population der STARTRK-2 beträgt 20,9 Monate und die mediane Behandlungszeit der Safety-Population beträgt 5,5 Monate (104, 106). Die mediane Beobachtungs- oder Behandlungszeit der Safety-Population der EUCROSS wurde nicht angegeben; die mediane Beobachtungszeit der Wirksamkeits-Population beträgt 20,6 Monate (11). Ein weitergehender Vergleich (z.B. in Form von MAIC-Analysen gegenüber der EUCROSS oder Propensity Score-Analysen gegenüber der Flatiron Health-Datenbank) der Verträglichkeitsdaten von Entrectinib und Crizotinib ist daher nicht möglich, da in der Publikation der EUCROSS Studie keine Ergebnisse zeitabhängiger Analysen, wie z. B. TTE-Analysen, berichtet werden. In der Publikation werden ausschließlich SUE mit kausalem Zusammenhang berichtet und es ist nicht eindeutig dargestellt, wie viele Patienten aufgrund eines UEs die Behandlung mit Crizotinib abbrachen (11). Zudem werden UE gezeigt, deren genaue Definition unklar ist (z.B. “visual disturbances” in Supplementary table 12). Daher erfolgt im Weiteren eine deskriptive Gegenüberstellung (naiver Vergleich) der Verträglichkeit von Entrectinib und Crizotinib.

Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit der Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 ROS1 SE				
Datenschnitt	NDA		EMA-Verträglichkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
Kongestive Herzinsuffizienz	5/105	4,8 [2,1;10,7]	7/180	3,9 [1,9;7,8]
QT-Zeit-Verlängerung	2/105	1,9 [0,5;6,7]	4/180	2,2 [0,9;5,6]
Kognitive Veränderungen	20/105	19 [12,7;27,6]	44/180	24,4 [18,7;31,2]
Periphere sensorische Neuropathie	20/105	19 [12,7;27,6]	30/180	16,7 [11,9;22,8]
Dysästhesie	27/105	25,7 [18,3;34,8]	55/180	30,6 [24,3;37,6]
Ataxie	19/105	18,1 [11,9;26,5]	29/180	16,1 [11,5;22,2]
Frakturen	4/105	3,8 [1,5;9,4]	10/180	5,6 [3,9;9]
Sehstörungen	14/105	13,3 [8,1;21,1]	23/180	12,8 [8,7;18,4]
Neutropenie	13/105	12,4 [7,4;20]	16/180	8,9 [5,5;14]
Anämie	21/105	20,0 [13,5;28,6]	41/180	22,8 [17,3;29,4]
Gewichtszunahme	33/105	31,4 [23,3;40,8]	62/180	34,4 [27,9;41,6]
Fatigue	31/105	29,5 [21,6;38,8]	59/180	32,8 [26,3;39,9]
Gastrointestinale Erkrankungen	82/105	78,1 [69,3;84,9]	147/180	81,7 [75,4;86,6]
Lungeninfektionen	28/105	26,7 [19,1;35,8]	39/180	21,7 [16,3;28,2]
Ödeme	45/105	42,9 [33,8;52,4]	75/180	41,7 [34,7;49]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018;
EMA-Verträglichkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 31.10.2018
Quelle

Kardiale Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen, wie linksventrikuläre Dysfunktion oder QT-Zeit-Verlängerung, sind bekannte Nebenwirkungen von TKIs (114, 115), so dass Ärzte im Behandlungsalltag hiermit bereits vertraut sind. Für Entrectinib stellen das Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz und die Verlängerung der QT-Zeit identifizierte Risiken dar, die sowohl in der Fachinformation und Gebrauchsinformation als auch im RMP gesondert dargestellt und entsprechend Handlungsempfehlungen gegeben werden.

Kardiale Nebenwirkungen sind für den ROS1-Inhibitor Crizotinib ebenfalls bekannt. So treten Bradykardie und Schwindel sehr häufig auf. Herzinsuffizienz und die Verlängerung der QT-Zeit sind ebenfalls als häufige Nebenwirkungen von Crizotinib bekannt (2, 96).

Kongestive Herzinsuffizienz

Insgesamt entwickelten unter der Therapie mit Entrectinib 3,9 % der Patienten (95 % KI [1,9; 7,8]) eine kongestive Herzinsuffizienz. Der Anteil an UE mit milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung betrug 44,4 %; der Anteil an schweren UE (Grad 3) betrug ebenfalls 44,4 %. Ein Patient der ROS1 SE (0,6 %) verstarb an einem kardiogenen Schock (UE Grad 5). SUE wurden bei 2,2 % der Patienten beobachtet. Zwei UE führten zur Beendigung der Entrectinib-Behandlung, die überwiegende Mehrheit der Patienten konnte die Therapie jedoch fortführen. Der Großteil der UE (66,7 %) war bis zum Datenschnitt reversibel.

Patienten sollen im Rahmen einer Behandlung mit Entrectinib engmaschig auf das Auftreten einer Herzinsuffizienz sowie Anzeichen hierfür (z.B. Kurzatmigkeit und Ödeme) überwacht und entsprechend behandelt werden. In der Fachinformation sind zudem Dosisempfehlungen in Form von Therapiepausen, Dosisreduktion oder Therapieabbruch bei höhergradiger Ausprägung enthalten.

QT-Zeit-Verlängerung

Eine QT-Zeit-Verlängerung trat bei 2,2 % der Patienten (95 % KI [0,9; 5,6]) auf. Die beobachteten Verlängerungen der QT-Zeit waren entweder mild und moderat (Grad 1 und Grad 2, zusammen 50 % der UE) oder schwer (Grad 3; 50 % der beobachteten UE) ausgeprägt. Es traten weder UE Grad 4 oder Grad 5 noch SUE auf. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer QT-Zeit-Verlängerung ab. Der Großteil der UE (83,3 %) war bis zum Datenschnitt reversibel.

In der Fachinformation von Entrectinib wird auf das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung als mögliche Nebenwirkung hingewiesen sowie Handlungsempfehlungen zum Umgang mit dieser Nebenwirkung, z.B. in Form von Dosisanpassungen, zur Verfügung gestellt (1).

Neurologische Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Entrectinib (Inhibition des Neutrophin-Signalwegs) besteht die Möglichkeit für das Auftreten von neurologischen UE (116).

Kognitive Veränderungen

Kognitive Veränderungen wurden bei 24,4 % der Patienten (95 % KI [18,7; 31,2]) beobachtet. Die überwiegende Mehrheit der UE war von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung (91,3 % der beobachteten UE), während 8,7 % der UE Grad 3 waren. Es kam zu keinen UE von Grad 4 oder Grad 5. Bei 2,8 % der Patienten wurde ein SUE dokumentiert. Als häufigste UE wurden eingeschränktes Erinnerungsvermögen, kognitive Störungen und Verwirrheitszustand berichtet. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines UEs ab. Insgesamt waren 62,3 % der UE bis zum Datenschnitt reversibel.

Kognitive Veränderungen stellen ein identifiziertes Risiko von Entrectinib dar. Insgesamt wurden kognitive Veränderungen bei Patienten mit Hirnmetastasen sowie älteren Patienten (> 65 Jahre) häufiger berichtet (1). Ein adäquater Umgang mit dieser Nebenwirkung mittels Therapiepausen und Dosisreduktion oder einem Therapieabbruch bei höhergradiger Ausprägung ist wichtig und wird in der Fachinformation entsprechend beschrieben.

Periphere sensorische Neuropathie

Periphere sensorische Neuropathien traten bei 16,7 % der Patienten (95 % KI [11,9; 22,8]) auf. Meist handelte es sich hierbei um UE von Grad 1 (76,1 % der UE) oder Grad 2 (21,7 % der UE). Eine schwere periphere sensorische Neuropathie (Grad 3; 2,2 % der UE) wurde beobachtet, die sich bis zum Datenschnitt vollständig zurückgebildet hatte. Es wurden keine UE Grad 4, UE Grad 5 oder SUE berichtet. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer peripheren Neuropathie ab. Insgesamt waren 56,5 % der UE bis zum Datenschnitt reversibel.

Neuropathien sind auch für Crizotinib bekannte, sehr häufige Nebenwirkungen laut Fachinformation (2). Auch in der EUCROSS wurden Neuropathien beobachtet (11).

Dysästhesie

Dysästhesien traten bei 30,6 % der Patienten (95 % KI [24,3;37,6]) auf. Am häufigsten wurden hierbei Parästhesien berichtet. Bis auf ein UE waren alle beobachteten UE von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung. Ein UE Grad 3 trat auf, welches sich jedoch vollständig zurückbildete. Es wurden keine SUE dokumentiert. Alle Patienten mit einer Dysästhesie konnten die Therapie mit Entrectinib weiterführen, kein Patient beendete deswegen frühzeitig die Therapie. Mehr als die Hälfte der beobachteten UE (63,3 %) war bis zum Datenschnitt wieder zurückgegangen.

Dysästhesien sind auch in der Fachinformation für Crizotinib als bekannte Nebenwirkungen aufgeführt (2).

Ataxie

Ataxie wurde bei 16,1 % der Patienten (95 % KI [11,5; 22,2]) berichtet. Bis auf ein UE waren alle beobachteten Ereignisse von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität. Ein UE Grad 3 trat auf, welches sich jedoch vollständig zurückbildete. Es wurden zwei SUE dokumentiert. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Ataxie ab. Die Mehrheit der beobachteten UE (66,6 %) war bis zum Datenschnitt reversibel.

In einigen Fällen war das Auftreten einer Ataxie mit einem Sturz oder einem Beinahe-Sturz verbunden. Ataxien traten bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen in einem ähnlichen Verhältnis auf. Zudem traten Ataxie-bezogene UE bei älteren Patienten häufiger auf als bei jüngeren Patienten. In der Fachinformation wird auf das Risiko einer Ataxie explizit hingewiesen (1).

Auch für Crizotinib ist u.a. ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Gangunsicherheit bekannt (2).

Frakturen

Frakturen wurden bei 5,6 % der Patienten [95 % KI [3; 9,9] berichtet. Bis auf ein UE waren alle beobachteten Ereignisse von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität. Ein UE Grad 3 trat auf, welches sich jedoch vollständig zurückbildete. Es wurde ein SUE dokumentiert. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Fraktur ab. Bis zum Datenschnitt waren 36,4 % der UE reversibel. Die Fachinformation von Entrectinib weist auf Frakturen als Nebenwirkungen einer Behandlung mit Entrectinib hin, so sind u.a. Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer Fraktur umgehend zu untersuchen.

Sehstörungen (Augenerkrankungen)

Von Sehstörungen waren 12,8 % der Patienten (95 % KI [8,7; 18,4]) betroffen, wobei es sich ausschließlich um UE Grad 1 (56,0 % der UE) und Grad 2 (16,7 % der UE) handelte. Es wurden zudem keine SUE gemeldet. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Sehstörung ab. Die berichteten UE waren bis zum Datenschnitt zu 48,4 % reversibel. In der Fachinformation von Entrectinib wird auf das mögliche Auftreten von Sehstörungen hingewiesen.

Sehstörungen sind allgemein bekannte Nebenwirkungen, die häufig in Verbindung mit einem TKI auftreten (117), und treten auch bei Crizotinib laut Fachinformation sehr häufig (63 %; jedoch Verwendung anderer Operationalisierung) auf (siehe Modul 3 des Nutzenbewertungsverfahrens von Crizotinib in ROS-1 positives NSCLC) (2, 96). In der EUCROSS-Studie wird berichtet, dass sogar 65 % der Patienten von einer Sehstörung (“visual disturbances”; ohne weitere Angaben zur Operationalisierung) berichteten (11).

Neutropenie

Hämatologische Veränderungen treten häufig bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf und sind u.a. auf Vortherapien mit zytotoxischen wirkenden Substanzen zurückzuführen (61,5 % der Patienten sind vorbehandelt).

Bei 8,9 % der Patienten (95 % KI [5,5; 14]) wurde eine Neutropenie beobachtet. Zum überwiegenden Teil handelte es sich hierbei um milde (Grad 1) oder moderate (Grad 2) Neutropenien (77,8 % der Neutropenien). Der Anteil an Neutropenien Grad 3 an allen Neutropenien betrug 22,2 %, es wurde keine Neutropenie Grad 4 berichtet. Es wurden keine schwerwiegenden Neutropenien oder febrile Neutropenien berichtet. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Neutropenie ab. Insgesamt waren 83,3 % der Neutropenien bis zum Datenschnitt zurückgegangen.

Für Crizotinib sind Neutropenien sehr häufig auftretende Nebenwirkungen (2).

In der klinischen Praxis kann eine Neutropenie mittels Labordiagnostik schnell und frühzeitig erkannt und es können dementsprechend Maßnahmen ergriffen werden. In der Fachinformation von Entrectinib sind zudem Dosierungsempfehlungen bei Auftreten schwerer Neutropenien enthalten.

Gewichtszunahme

Eine häufige Folge von malignen Erkrankungen ist eine Mangelernährung sowie ein Abbau an Muskel- und Fettmasse. Dies ist für die betroffenen Patienten oftmals sehr belastend und hat darüber hinaus einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Prognose. Folglich können Patienten von einer Gewichtszunahme bzw. einem stabilen Gewicht profitieren.

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Entrectinib wurde bei Patienten eine Gewichtszunahme beobachtet, was pharmakologisch mit der zielgerichteten TRK-Inhibition erklärt werden kann (116, 118, 119). Tatsächlich berichteten 74,4 % der Patienten von einer Gewichtszunahme, überwiegend von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität (63,3 % der UE). UE Grad 3 stellten 11,1 % der UE dar. Es wurde kein SUE beobachtet. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Gewichtszunahme ab. Die berichteten UE waren bis zum Datenschnitt zu 68,7 % reversibel.

In einer separaten Analyse im Rahmen der Zulassung wurde festgestellt, dass die meisten Patienten mit einer Gewichtszunahme keine UE hatten, die mit einer Flüssigkeitsretention in Verbindung standen (120). Somit ist die Gewichtszunahme primär nicht auf eine zusätzliche Einlagerung von Flüssigkeit zurückzuführen.

Eine positive Beeinflussung des Körpergewichts durch Crizotinib ist bislang nicht bekannt, vielmehr wird ein verminderter Appetit sehr häufig beobachtet (2). Für Entrectinib kann daher bei einer leichten Gewichtserhöhung von einer insgesamt eher positiv zu beurteilenden Wirkung ausgegangen werden.

Fatigue

Fatigue tritt sehr häufig bei Krebspatienten auf und kann sowohl mit der Grunderkrankung als auch mit der medikamentösen Behandlung in Zusammenhang stehen. Fatigue zählte zu den häufig unter einer Therapie mit Entrectinib beobachteten UE und trat bei 32,8 % (95 % KI [26,3; 39,9]) der Patienten auf. Mehrheitlich handelte es sich hierbei um eine Fatigue milder oder moderater Intensität (UE Grad 1 und 2: 96,6 % der UE; UE Grad 3: 3,4 % der UE). Ein

Patient (1,1 %) entwickelte ein SUE, das jedoch vollständig reversibel war. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund von Fatigue ab. Die berichteten UE waren bis zum Datenschnitt zu 58,0 % zurückgegangen.

In der EUCROSS-Studie wurde Fatigue zu einem ähnlichen Anteil (32 % der Patienten) mit Crizotinib beobachtet (11).

Gastrointestinale Erkrankungen

Allgemein zählen gastrointestinale UE zu den häufigsten UE bei verschiedenen Krebstherapien (z.B. konventionelle zytotoxische Therapie, TKIs) und treten im Rahmen einer Krebsbehandlung häufig bis sehr häufig auf. UE aus der SOC "Gastrointestinale Erkrankungen" wurden bei 81,7 % der Patienten (95 % KI [75,4; 86,6]) beobachtet und zählen insgesamt zu den am häufigsten berichteten UE. Der überwiegende Anteil der beobachteten UE war von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung. Es wurde kein tödliches verlaufendes UE (UE Grad 5) berichtet. Nur 1,4 % der UE wurden als schwerwiegend eingestuft. Insgesamt brachen 1,6 % der Patienten aufgrund eines gastrointestinales UEs die Behandlung mit Entrectinib ab. Die meisten UE (69,0 %) waren zum Datenschnitt zurückgegangen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Abdominalschmerz, Ösophagitis und Dyspepsie, werden auch unter Crizotinib häufig bis sehr häufig berichtet. Zudem kommt es unter Crizotinib gelegentlich zu gastrointestinales Perforationen (2).

Lungeninfektionen

Lungeninfektionen wurden bei 21,7 % der Patienten (95 % KI [16,3;28,2]) beobachtet, wobei 73,2 % dieser UE mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) ausgeprägt waren, 25 % der UE waren schwer (Grad 3). Ein Patient (0,5% aller Patienten) verstarb an einer Pneumonie. SUE wurden bei 5,6 % der Patienten beobachtet. Bei einem Patienten (0,6 %) wurde die Behandlung mit Entrectinib aufgrund eines UE abgebrochen. Insgesamt war die überwiegende Mehrheit der Lungeninfektionen (87,5 %) bis zum Datenschnitt reversibel.

In der EUCROSS-Studie wurden Infektionen der Atemwege bei Crizotinib bei 21 % der Patienten gemeldet (11).

Ödeme

Ödeme stellen eines der häufig beobachteten UE von Entrectinib dar und wurden bei 41,7 % der Patienten (95 % KI [34,7; 49]) festgestellt. Zum überwiegenden Anteil (94,9 % der UE) handelte es sich um milde (Grad 1) oder moderate (Grad 2) UE. Der Anteil schwerer UE (Grad 3) betrug 5,1 %. Es wurden keine UE Grad 4 oder UE Grad 5 beobachtet. Ein Patient hatte ein SUE. Kein Patient brach die Therapie mit Entrectinib aufgrund von Ödemen ab. Bis zum Datenschnitt waren 53,7 % der UE abgeklungen.

In der Gesamtschau der Verträglichkeit waren die beobachteten UE oftmals von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2). Die überwiegende Mehrheit der Patienten (86,1 %) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach die Therapie nicht ab. Hinweise zum Umgang mit UE sind zudem in der Fachinformation beschrieben, z.B. Dosisanpassungen bei Auftreten von UE, so dass die UE mehrheitlich als handhabbar zu beurteilen sind.

Verträglichkeit der Gesamtpopulation

Insgesamt wurden 332 Patienten im Rahmen der STARTRK-2 Studie mit mindestens einer Dosis Entrectinib exponiert. Hierzu zählten auch Patienten, die nicht mit der zugelassenen Indikation übereinstimmen (z.B. ALK-positive Patienten). Aus Transparenzgründen und der Relevanz im Rahmen des Zulassungsverfahrens werden diese Sicherheitsdaten ergänzend dargestellt. Insgesamt ergibt sich in Hinblick auf die Sicherheitsdaten aller exponierten Patienten der Studie STARTRK-2 (Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87) ein vergleichbares Profil wie die Sicherheitsdaten der Patienten in den zugelassenen Indikationen.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten in STARTRK-2, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben

STARTRK-2 Gesamt SE				
Datenschnitt	NDA		EMA-Verträglichkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
Patienten mit UE	205/206	99,5 [97,3;99,9]	328/332	98,8 [96,9;99,5]
Patienten mit UE Grad 1/2	74/206	35,9 [29,7;42,7]	117/332	35,2 [30,3;40,5]
Patienten mit UE Grad 1	16/206	7,8 [4,8;12,2]	26/332	7,8 [5,4;11,2]
Patienten mit UE Grad 2	58/206	28,2 [22,5;34,7]	91/332	27,4 [22,9;32,4]
Patienten mit UE Grad ≥ 3	131/206	63,6 [56,8;69,9]	211/332	63,6 [58,2;68,5]
Patienten mit UE Grad 3	103/206	50 [43,2;56,8]	173/332	52,1 [46,7;57,4]
Patienten mit UE Grad 4	15/206	7,3 [4,5;11,7]	22/332	6,6 [4,4;9,8]

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

Patienten mit UE Grad 5	13/206	6,3 [3,7;10,5]	16/332	4,8 [3;7,7]
Patienten mit SUE	81/206	39,3 [32,9;46,1]	134/332	40,4 [35,2;45,7]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	21/206	10,2 [6,8;15,1]	29/332	8,7 [6,2;12,3]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson Datenschnitt: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-Verträglichkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 31.10.2018 Quelle				

Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifische Verträglichkeit der Patienten in STARTRK-2, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben

STARTRK-2 Gesamt SE				
Datenschnitt	NDA		EMA-Verträglichkeit	
Domäne	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Ereignisrate % [95 %-KI]
Kongestive Herzinsuffizienz	12/206	5,8 [3,4;9,9]	15/332	4,5 [2,8;7,3]
QT-Zeit-Verlängerung	3/206	1,5 [0,5;4,2]	5/332	1,5 [0,6;3,5]
Kognitive Veränderungen	49/206	23,8 [18,5;30]	78/332	23,5 [19,3;28,3]
Periphere sensorische Neuropathie	39/206	18,9 [14,2;24,8]	56/332	16,9 [13,2;21,3]
Dysästhesie	49/206	23,8 [18,5;30]	90/332	27,1 [22,6;32,1]
Ataxie	41/206	19,9 [15;25,9]	51/332	15,4 [11,9;19,6]
Frakturen	11/206	5,3 [3;9,3]	19/332	5,7 [3,7;8,8]
Sehstörungen	61/206	29,6 [23,8;36,2]	90/332	27,1 [22,6;32,1]
Neutropenie	29/206	14,1 [10;19,5]	40/332	12 [9;16]
Anämie	61/206	29,6 [23,8;36,2]	97/332	29,2 [24,6;34,3]

Gewichtszunahme	63/206	30,6 [24,7;37,2]	101/332	30,4 [25,7;35,6]
Fatigue	76/206	36,9 [30,6;43,7]	124/332	37,3 [32,3;42,7]
Gastrointestinale Erkrankungen	166/206	80,6 [74,6;85,4]	270/332	81,3 [76,8;85,2]
Lungeninfektionen	54/206	26,2 [20,7;32,6]	75/332	22,6 [18,4;27,4]
Ödeme	96/206	46,6 [39,9;53,4]	138/332	41,6 [36,4;46,9]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-Verträglichkeit: ECOD 31.10.2018, CCOD 31.10.2018 Quelle				

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es können keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da in einarmigen Studien Interaktionstests nicht möglich sind.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie	Datenquelle
STARTRK-2	Studienbericht (40)
	Studienregistereinträge (93–95)
	Publikationen (47)
WO40977	Studienbericht(97)
	Publikationen (48, 49)
EUCROSS	Studienregistereinträge (80–84)

	Publikationen (11, 54)
--	------------------------

Studienbericht STARTRK-2:

F. Hoffmann-La Roche Ltd: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS, CLINICAL STUDY REPORT STARTRK-2; November 2018.

Studienregistereinträge STARTRK-2:

ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) (STARTRK-2); 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02568267?term=entrectinib&draw=2&rank=4>; [aufgerufen 29.06.2020].

WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions), NCT02568267, 2015-003385-84;GO40782;RXDX-101-02; 2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267>; [aufgerufen 23.06.2020].

EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA, 2015-003385-84, GO40782(RXDX-101-02). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84; [aufgerufen 26.06.2020].

Publikation STARTRK-2:

Ahn M, Cho BC, Siena S, Drilon A, Braud F de, Krebs M et al.: OA 14.06 Entrectinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(11):S1783.

Studienbericht WO40977:

F. Hoffmann-La Roche Ltd: COMPARATIVE ANALYSIS OF ROS1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER BETWEEN PATIENTS TREATED IN ENTRECTINIB TRIALS AND CRIZOTINIB TREATED PATIENTS FROM REAL WORLD DATA, WO40977 V1.1; 2020.

Publikationen WO40977:

Doebele R, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T et al.: P1.01-83 Comparative Efficacy Analysis Between Entrectinib Trial and Crizotinib Real-World ROS1 Fusion-Positive (ROS1+) NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14(10):S392.

Doebele RC, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T et al.: Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients. *JCO* 2019; 37(15_suppl):9070.

Studienregistereinträge EUCROSS:

ClinicalTrials.gov: University of Cologne|Spanish Lung Cancer Group|Pfizer: EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer, NCT02183870, EUCROSS|2013-002737-38|DRKS00005409. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02183870>; [aufgerufen 23.06.2020].

WHO ICTRP: Universitätsklinikum Köln: A phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations, DRKS00005409, 2013-002737-38;14-040. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005409>; [aufgerufen 23.06.2020].

WHO ICTRP: University of Cologne: EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer, NCT02183870, 2013-002737-38;DRKS00005409;EUCROSS. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02183870>; [aufgerufen 23.06.2020].

WHO ICTRP: University of Cologne: Treatment of advanced adenocarcinoma of the lung, EUCTR2013-002737-38-DE; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38; [aufgerufen 14.07.2020].

EudraCT: University of Cologne: A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations, 2013-002737-38, EUCROSS. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38; [aufgerufen 23.06.2020].

Publikationen EUCROSS:

Michels S, Massuti B, Schildhaus H-U, Franklin J, Sebastian M, Felip E et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS), A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7):1266–76.

Michels SYF, Franklin J, Massuti B, Sebastian M, Schildhaus H-U, Felip E et al.: Crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS), A

European phase II clinical trial-Updated report on progression-free and overall survival.
JCO 2019; 37.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenzstufe

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden der einarmigen interventionellen Studie STARTRK-2 entnommen. Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (9).

Die Daten des Endpunkts OS aus der Studie STARTRK-2 werden im Rahmen eines Propensity-Score-Verfahren mit einer externen Kohorte aus der Registerdatenbank Flatiron-Health verglichen. Dies entspricht einer Verbesserung des Evidenzgrades um eine Studie auf Evidenzgrad III „retrospektiv vergleichende Studie“ (9).

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie handelt es sich nicht um ein RCT, sondern um eine einarmige interventionelle Studie. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien (9), die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien und einzelner Endpunkte erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nichtvergleichenden Studien.

Auf Studienebene sind dies die vier folgenden Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss
2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design
4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die Kriterien für eine qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien
6. IRC-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Im Folgenden werden diese Aspekte für die STARTRK-2 dargestellt:

(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss

Wichtige Aspekte für einen konsekutiven Patienteneinschluss sind:

- Die Multizentrität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

STARTRK-2 wurde als klinische und nicht als Beobachtungsstudie aufgesetzt. Im Screening als geeignet eingestufte und teilnahmebereite Patienten wurden anschließend in die Studie eingeschlossen. Aufgrund des einarmigen Designs wurde auf eine Randomisierung verzichtet, so dass die Patienten ihre Einwilligung zu einer Studie gaben, bei der die Behandlung klar beschrieben war. Aus dem Design ist abzuleiten, dass die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden, unter anderem, um einen raschen Einschluss bis zur geplanten Stichprobengröße zu gewährleisten.

(ad 2) A priori definiertes Studienziel, (ad 3) Adäquates statistisches Design und (ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Die Zulassungsstudie STARTRK-2 weist ein prädefiniertes Studienziel auf, das im jeweiligen Studienprotokoll beschrieben ist (121). Die Studienvisiten, die Behandlungsschemata und weitere Studienaspekte sind ebenfalls in den Protokollen beschrieben und gemäß Good Clinical Practice geregelt.

In dem CSR der Studie verweist Roche auf die *ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice*, die zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien SOPs empfiehlt (40).

Sowohl FDA als auch EMA haben für beide Studien das Studiendesign und –ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet.

Flatiron Health-Datenbank

Für einen über die Studiendaten hinausgehenden Vergleich wird eine externe Kohorte aus der Flatiron Health-Datenbank verwendet (97). Aufgrund des Registerdesigns können keine Aussagen zum Einschluss der Patienten in das Register getroffen werden.

Der berücksichtigte Endpunkt OS kann dabei allerdings als adäquat erhoben und objektiv zweifelsfrei messbar und damit als belastbar angesehen werden.

(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II Studien und (ad 6) IRC-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente

In der Zulassungsstudie STARTRK-2 wurden die patientenrelevanten Endpunkte OS, ORR, DOR, iORR, PFS, Zeit bis zum ZNS Progress, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht.

Bei dieser einarmigen Phase II-Studie ist zwischen stärker belastbaren und weniger belastbaren Endpunkten zu unterscheiden.

Als stärker belastbar gelten:

- *OS*

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Gemäß FDA ist dieser Endpunkt universell akzeptiert, da er ein direktes Maß des Nutzens der Therapie darstellt, das leicht und präzise zu messen ist (122). Daher ist dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant.

- *Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR), Zeit bis zum ZNS-Progress, Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Die Bewertung des Tumoransprechens (ORR, DOR, iORR) sowie der Zeit bis zum ZNS-Progress und des PFS beruht auf der Beurteilung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfarzte und/oder einem BICR.

Bei einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung sind Spontanremissionen bisher nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich (123). Somit kann das Tumoransprechen den Behandlungseffekt plausibel darstellen und ist tendenziell robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns. Deshalb sind ORR, DOR, iORR, Zeit bis zum ZNS-Progress und PFS auch in einarmigen onkologischen Studien belastbare Endpunkte.

- *Verträglichkeit*

Die Endpunkte zu UE in einer Studie sind per se wenig verzerrt. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte in der STARTRK-2 wie im Studienprotokoll beschrieben ab der ersten Entrectinib-Gabe und ist in den Operationalisierungen zu den Verträglichkeitsendpunkten genauer beschrieben (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.8) (40). Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

Als weniger belastbar gelten:

- *Symptomatik (aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13)*

Die Symptomatik der Erkrankung ist, wenn sie vom Patienten berichtet wird und beeinflusst wie er fühlt und funktioniert, immer patientenrelevant (10). Sie wurde in der Studie STARTRK-2 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst

Die Messung der Symptomatik ist in einarmigen Studien potenziell hoch verzerrt und ohne eine interne Kontrolle nicht belastbar interpretierbar.

- *Gesundheitszustand (VAS aus dem Fragebogen EQ-5D)*

Der Gesundheitszustand ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Gesundheit betrifft (10). Sie wurde in der

Studie STARTRK-2 mittels des etablierten, validierten generischen Instrumentes EQ-5D VAS gemessen (38).

Allerdings ist die Messung des Gesundheitszustands in einarmigen Studien potenziell hoch verzerrt und ohne eine interne Kontrolle nicht belastbar interpretierbar.

- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft (10, 8). Sie wurde in der Studie STARTRK-2 mittels des etablierten, validierten krebspezifischen Instrumentes EORTC QLQ-C30 gemessen (112).

Allerdings ist die Messung der Lebensqualität in einarmigen Studien potenziell hoch verzerrt und ohne eine interne Kontrolle nicht belastbar interpretierbar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib wurde mit dem Endpunkt OS ein unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt ausgewählt, der auch in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden kann und dessen Effekt im Rahmen eines über die eigentlichen Studiendaten hinausgehenden Vergleichs interpretierbar ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positiven NSCLC erfahren im Verlauf ihrer Erkrankung eine Vielzahl von tumorbedingten Symptomen, die sich mit Voranschreiten der Erkrankung verschlechtern (124). Im Vergleich zu anderen NSCLC-Patienten entwickeln ROS1-positive Patienten erstens häufiger Hirnmetastasen und zweitens ist bei Krankheitsprogress das Gehirn ein häufiger Ort des Progresses (18). Um das Wachstum von Hirnmetastasen - insbesondere Mikrometastasen - zu kontrollieren bzw. eine deutliche Verzögerung der Entwicklung zerebraler Metastasen zu erreichen, ist neben einem guten systemischen Ansprechen eine hohe intrakranielle Wirksamkeit notwendig.

Die offene, multizentrische, globale Phase II-Basket-Studie STARTRK-2 untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Entrectinib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ROS1 positivem NSCLC, die nicht mit einem ROS-Inhibitor vorbehandelt worden sind (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC) (40). Die STARTRK-2 wurde konzipiert, um neben dem systemischen Ansprechen eine gute Wirksamkeit auf intrakranielle Metastasen nachzuweisen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wäre zur Beurteilung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Crizotinib eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ideal.

Die Durchführung eines RCT im Anwendungsgebiet ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC war zum Studienstart der STARTRK-2 nicht realisierbar. Im Jahr 2015 war die ROS-1+-Testung deutlich weniger etabliert als heute, daher wurde im ersten Schritt eine einarmige Studie durchgeführt, dessen überzeugende Ergebnisse die Europäische Kommission zur Zulassung veranlasste (105). Die verbesserte Etablierung der ROS-1-Testung – ohne einen Leitlinien-adäquaten Wert zu erreichen – erlaubt es Roche einen RCT in naher Zukunft durchzuführen.

Etablierte alternative Verfahren zur Bestimmung eines Zusatznutzens sind adjustierte indirekte Vergleiche. Da es sich bei der STARTRK-2 um eine nicht-kontrollierte Studie handelt, ist es nicht möglich, einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparsators durchzuführen. Daher wurden zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier ein Vergleich in Form von Propensity Score-Analysen gegenüber einer Flatiron Health-Datenbank-Kohorte verwendet. Ergänzend wurde ein Vergleich in Form von Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)-Analysen gegenüber der prospektiven offenen Phase II-Studie EUCROSS erhoben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt OS gemessen werden.

Das mediane Überleben in der STARTRK-2 beträgt rund 31 Monate. Nur ein Viertel (25,5 %) der Patienten in Behandlung mit Entrectinib waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes EMA-D194-ROS1-Wirksamkeit verstorben (medianer Follow-up 12,4 Monate). Unter nicht-zielgerichteter Behandlung findet sich in der Literatur für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC eine mediane Überlebenszeit von lediglich 8 – 18 Monaten (3). Im Vergleich dazu wird das Überleben durch Entrectinib nahezu vervierfacht bzw. verdoppelt.

Um den Zusatznutzen gegenüber Crizotinib zu zeigen, werden die Ergebnisse der Flatiron Health-Datenbank mittels Vergleichen durch Propensity Score-Analysen den STARTRK-2-Ergebnissen gegenübergestellt.

Im Vergleich von STARTRK-2 mit der Flatiron Health-Datenbank-Kohorte erfolgte die Effektschätzung über ein Cox-Regressionsmodell. Es enthielt alle Kovariablen, die für die Balancierung im Rahmen des Propensity-Score Verfahrens zur Verfügung standen. Der Punktschätzer des HR liegt bei 0,457, das entsprechende 95 -KI beträgt [0,275; 0,76]. Das mediane Überleben in der STARTRK-2-Kohorte beträgt 30,8 Monate (95 %-KI [28,32; n.e.]), in der Flatiron-Health-Kohorte 15,5 Monate (95 %-KI [15,1; 19,93]).

Beide Vergleiche zeigen einen Vorteil von Entrectinib gegenüber Crizotinib für Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC.

Mit Entrectinib kann somit bei erwachsenen Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC eine gegenüber der ZVT Crizotinib bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden.

Für den Endpunkt OS wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in STARTRK-2 anhand von ORR und DOR bestimmt. ORR zeigt direkt das Ansprechen auf die Therapie durch Verringerung der Tumorlast, wodurch eine Progression und Verschlechterung der Symptomatik verzögert sowie die Prognose der Patienten verbessert werden kann (13–15). Je länger der Effekt der Therapie anhält, desto länger profitieren die Patienten von den genannten positiven Effekten.

Für rund 2/3 der Patienten (65,5 % (95 %-KI [57,5; 72,8])) der ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten in STARTRK-2 konnte ein objektives Ansprechen nachgewiesen werden, das im Median mehr als 14 Monate anhält.

Intrakranielles Tumoransprechen

Durch die hohe Inzidenz von Hirnmetastasen bei ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten ist das intrakranielle Ansprechen in der Zielpopulation von zentraler Bedeutung. Zudem steigt mit einer ZNS-Progression die Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung. Die damit verbundenen langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität sollten so lange wie möglich hinausgezögert werden (20). Aufgrund der Häufigkeit von Symptomen bei Hirnmetastasen und ihrem Einfluss auf die Prognose beim OS ist jegliche Verzögerung eines Progresses und Vermeidung von Hirnmetastasen patientenrelevant (4, 5).

Der Anteil der Patienten mit ZNS-Ansprechen unter Entrectinib betrug nach RECIST v1.1 51,2 % (95 %-KI [36,8; 65,4]). Für Patienten unter Entrectinib betrug die Zeit bis zum ZNS-Progress 8,8 Monate (95 % KI [6,67; 15,74]).

Diese Zahlen sprechen für eine deutliche intrakranielle Wirksamkeit.

Progressionsfreies Überleben

Unter Entrectinib erlitten die Patienten mehr als ein Jahr lang keinen Progress (medianes PFS 13,63 Monate; 95 %-KI [10,15; 19,19]).

Der Vergleich von Entrectinib mit Crizotinib bei Patienten der Flatiron Health-Datenbank-Kohorte zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFSs um rund 7 Monate. Patienten unter Entrectinib hatten ein PFS von 15,7 Monaten (95 %-KI [9,97; 21,38]) während Patienten unter Crizotinib ein PFS von 8,82 Monaten (95 %-KI [7,73; 9,9]) aufwiesen. Der Punktschätzer des HR liegt bei 0,57 (95 %-KI [0,38; 0,85]; p= 0,006).

Eine Verlängerung des PFS bedeutet für die Patienten auch eine Verlängerung der Zeit ohne Symptome durch den Progress. Die Ergebnisse zeigen somit eine deutliche Verbesserung der Behandlungssituation für ROS1+ ROS1-Inhibitor-naive NSCLC-Patienten.

Für den Endpunkt Tumoransprechen wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des indikationsspezifischen EORTC QLQ-LC13 zeigt eine im Anwendungsgebiet erwartete Symptomatik (6).

Die Items Schlafstörungen, Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen zeichnen sich durch eine lange Zeit bis zur Verschlechterung aus.

Insgesamt lässt sich keine chronische Verschlechterung von Symptomen durch die Einnahme von Entrectinib beobachten.

Für Entrectinib lässt sich bezüglich Symptomatik gegenüber der ZVT Crizotinib weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Eine relevante Verschlechterung des patientenberichteten Gesundheitszustandes zeigte sich erst nach mehr als 17 Monaten (MID 10 mm) bzw. 12 Monaten (MID 7 mm).

Diese Zeitspanne entspricht nahezu dem PFS und der Dauer des objektiven Ansprechens. Dieser Zusammenhang lässt die Vermutung zu, dass sich die Wirksamkeit von Entrectinib in einer Verzögerung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten niederschlägt.

Für Entrectinib lässt sich bezüglich Gesundheitszustand gegenüber der ZVT Crizotinib weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Über alle Zyklen im aktuellen Datenschnitt hinweg war die Rücklaufquote jeweils $\geq 70\%$.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes verschlechterte sich der Allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität erst nach 11 Monaten. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die weiteren Domänen des Fragebogens nachgewiesen werden. Einzige Ausnahme bildet die Kognitive Funktion, für die schon früher eine Verschlechterung angegeben wurde.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang anhaltenden Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für Entrectinib lässt sich bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der ZVT Crizotinib weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Verträglichkeit

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Verträglichkeit erfolgt in der Gesamtbetrachtung der Analyse-Ergebnisse, der medizinischen Einordnung sowie der Patientenrelevanz.

Insgesamt zeigt Entrectinib im naiven Vergleich zur ZVT Crizotinib ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil. So treten bei beiden Wirkstoffen die für TKI allgemein bekannten Nebenwirkungen wie z.B. Herzinsuffizienz, QT-Zeit-Verlängerung, Sehstörungen und periphere sensorische Neuropathien auf. Darüber hinaus wurden unter Therapie mit Entrectinib aber auch Frakturen und kognitive Störungen beobachtet. In der Fachinformation von Entrectinib sind Informationen zur frühzeitigen Erkennung und zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen enthalten.

In der Gesamtschau der Verträglichkeit waren die beobachteten UE oftmals von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2). Die Mehrheit der UE Grade 3 und 4 sowie SUE war reversibel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (93,3 %) konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach die Therapie nicht ab. In Anbetracht

der überzeugenden Wirksamkeit von Entrectinib, die eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Progress, Prognose und Symptomatik für die Patienten zeigt, ist das berichtete Verträglichkeitsprofil vertretbar.

Für Entrectinib lässt sich bezüglich Verträglichkeit gegenüber der ZVT Crizotinib weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Die Population der STARTRK-2 entspricht sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht und Alter, Raucherstatus als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, Histologie, Erkrankungsstadium bei Diagnose und Metastasierungsmuster inklusive der hohen ZNS-Metastasierungsrate dem deutschen Versorgungskontext von ROS1+ NSCLC Patienten im palliativen Therapiesetting. Auch hinsichtlich der behandlungsbezogenen Aspekte wie Vortherapien und Kombination der Chemotherapie, sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Die folgende Tabelle fasst die Zusatznutzen-relevanten Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zusammen.

Tabelle 4-88: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Entrectinib
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität	
Tumoransprechen (Intrakranielles Ansprechen Progressionsfreies Überleben)	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Symptomatik anhand des EQ-5D und EORTC QLQ-C30	Kein Unterschied zur ZVT
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
Verträglichkeit	
Gesamtschau	Kein Unterschied zur ZVT
Gesamtaussage zum Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Entrectinib bietet erstmalig die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Wirksamkeit im ZNS bei Patienten mit ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC. Es zeigt gute Vorteile in Gesamtüberleben, besitzt eine nachgewiesene sehr gute intrakranielle Wirksamkeit und sein Verträglichkeitsprofil ist vergleichbar mit Crizotinib.

In der Gesamtschau zeigt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

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

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

Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC	Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Da es sich bei der STARTRK-2 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist es nicht möglich einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparators durchzuführen.

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

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung wäre zur Beurteilung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT Crizotinib ein RCT ideal.

Die Durchführung eines RCT im Anwendungsgebiet ROS1+ ROS1-Inhibitor-naives NSCLC war zum Studienstart der STARTRK-2 nicht realisierbar. Im Jahr 2015 war die ROS-1+-Testung deutlich weniger etabliert als heute, daher wurde im ersten Schritt eine einarmige Studie durchgeführt, dessen überzeugende Ergebnisse die EMA zur Zulassung veranlasste.

Heutzutage ermöglicht die verbesserte Etablierung der Testung eine weitere Studie mit RCT-Design.

Etablierte alternative Verfahren zur Bestimmung eines Zusatznutzens sind indirekte Vergleiche. Da es sich bei der STARTRK-2 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist es nicht möglich einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparators durchzuführen. Daher wurden zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier Vergleiche in Form von Matching Adjusted Indirect Comparison-Analysen gegenüber der prospektiven offenen Phase II-Studie EUCROSS und Propensity Score-Analysen gegenüber einer Flatiron Health-Datenbank-Kohorte verwendet.

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

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

Siehe Abschnitt 4.5.2.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

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

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

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

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.
2. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation: XALKORI® 200/ 250 mg Hartkapseln, Stand Februar - 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014260>; [aufgerufen 05.09.2019].
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018.; 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf%20%5Baufgerufen%20am:%2005.07.2018%5D.

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

4. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L et al.: Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):5.
5. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6):533–40.
6. Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Initial evaluation of the patient with lung cancer, Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei ROS1-positivem NSCLC, 2019-B-218; 15.11.2019.
8. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), Ausfertigungsdatum: 28.12.2010 zuletzt geändert am 4. Mai 2017; 2017; URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>; [aufgerufen 12.04.2019].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 16. August 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.03.2019 B2 in Kraft getreten am 6. März 2019; 15.03.2019; URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>; [aufgerufen 29.04.2019].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017; 10.07.2017; URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>; [aufgerufen 12.09.2018].
11. Michels S, Massuti B, Schildhaus H-U, Franklin J, Sebastian M, Felip E et al.: Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS), A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7):1266–76.
12. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, Subgruppen : Definition, Analyse und Kriterienkatalog; [Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO]; 2016.
13. Pazdur R: Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2:19–21.
14. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al.: Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer, US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):1008–14.
15. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al.: Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures, An analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1):30–6.

16. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A: Quality of life of patients with lung cancer. *OncoTargets and therapy* 2016; 9:1023–8.
17. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung); 2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.01_Langversion.pdf; [aufgerufen 05.05.2020].
18. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al.: The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13(11):1717–26.
19. Chi A, Komaki R: Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers (Basel)* 2010; 2(4):2100–37.
20. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S et al.: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5):1388–95.
21. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T et al.: Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium, Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):157–65.
22. Shaw MG, Ball DL: Treatment of brain metastases in lung cancer, Strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(4):553–67.
23. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N: The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer 2016.
24. Guerin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R et al.: Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer, Clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ* 2015; 18(4):312–22.
25. Tang V, Rathbone M, Park Dorsay J, Jiang S, Harvey D: Rehabilitation in primary and metastatic brain tumours, Impact of functional outcomes on survival. *J Neurol* 2008; 255(6):820–7.
26. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Mai SK et al.: Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5):1311–8.
27. Bundesausschuss G: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf.

28. Ou S-HI, Zhu VW: CNS metastasis in ROS1+ NSCLC, An urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2019; 130:201–7.
29. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al.: Summary report on the graded prognostic assessment, An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4):419–25.
30. Caissie A, Nguyen J, Chen E, Zhang L, Sahgal A, Clemons M et al.: Quality of life in patients with brain metastases using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4):1238–45.
31. European Medicines Agency: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5 Date: 22 September 2017; 2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; [aufgerufen 12.04.2019].
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO): Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel, Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; [Stand: 26.11.2010]; 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf; [aufgerufen 12.04.2019].
33. Mühlbacher AC, Bethge S: Patients' preferences, A discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6):657–70.
34. Braun DP, Gupta D, Staren ED: Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:353.
35. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al.: The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:106.
36. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):139–44.
37. Eser S, Göksel T, Erbaycu AE, Baydur H, Başarık B, Yanık AÖ et al.: Comparison of generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of survival in patients with advanced lung cancer. *Springerplus* 2016; 5(1):1833.
38. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A: Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):365–84.
39. Pickard AS, Neary MP, Cella D: Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
40. F. Hoffmann-La Roche Ltd: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS, CLINICAL STUDY REPORT STARTRK-2; November 2018.

41. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J et al.: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib, Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017; 7(4):400–9.
42. Austin PC: An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3):399–424.
43. Hadley J, Yabroff KR, Barrett MJ, Penson DF, Saigal CS, Potosky AL: Comparative effectiveness of prostate cancer treatments, Evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(23):1780–93.
44. Austin PC, Stuart EA: Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies; 2015.
45. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making* 2018; 38(2):200–11.
46. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y et al.: Comparative effectiveness without head-to-head trials, A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(10):935–45.
47. Ahn M, Cho BC, Siena S, Drilon A, Braud F de, Krebs M et al.: OA 14.06 Entrectinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11):S1783.
48. Doebele R, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T et al.: P1.01-83 Comparative Efficacy Analysis Between Entrectinib Trial and Crizotinib Real-World ROS1 Fusion-Positive (ROS1+) NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14(10):S392.
49. Doebele RC, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T et al.: Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients. *JCO* 2019; 37(15_suppl):9070.
50. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, He K, Fran I, Lemery S et al.: Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2016; 21(8):974–80.
51. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Varella-Garcia M et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), Updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019.
52. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21):1963–71.
53. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ et al.: Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC, Results of the AcSé phase II trial. *Annals of Oncology* 2019; 30(12):1985–91.

54. Michels SYF, Franklin J, Massuti B, Sebastian M, Schildhaus H-U, Felip E et al.: Crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS), A European phase II clinical trial-Updated report on progression-free and overall survival. *JCO* 2019; 37.
55. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T et al.: Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement, Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):992–9.
56. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A et al.: Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS), A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25(24):7312–9.
57. Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T et al.: Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(14):1405–11.
58. Song Z, Zheng Y, Wang X, Su H, Zhang Y, Song Y: ALK and ROS1 rearrangements, coexistence and treatment in epidermal growth factor receptor-wild type lung adenocarcinoma, A multicenter study of 732 cases. *Journal of thoracic disease* 2017; 9(10):3919–26.
59. Gao E, Zhao J, Zhuo M, Wang Z, Wang Y, An T et al.: Clinical Efficacy of Crizotinib in Treatment of Patients with Advanced NSCLC. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer* 2016; 19(3):161–8.
60. Zhang L, Jiang T, Li X, Wang Y, Zhao C, Zhao S et al.: Clinical features of Bim deletion polymorphism and its relation with crizotinib primary resistance in Chinese patients with ALK/ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2017; 123(15):2927–35.
61. Zhu Y-C, Zhang X-G, Lin X-P, Wang W-X, Li X-F, Wu L-X et al.: Clinicopathological features and clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Oncology letters* 2019; 17(3):3466–74.
62. Liu C, Yu H, Chang J, Chen H, Li Y, Zhao W et al.: Crizotinib in Chinese Patients with ROS1-Rearranged Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice. *Target Oncol* 2019; 14(3):315–23.
63. Zeng L, Li Y, Xiao L, Xiong Y, Liu L, Jiang W et al.: Crizotinib presented with promising efficacy but for concomitant mutation in next-generation sequencing-identified ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *OncoTargets and therapy* 2018; 11:6937–45.
64. He Y, Sheng W, Hu W, Lin J, Liu J, Yu B et al.: Different Types of ROS1 Fusion Partners Yield Comparable Efficacy to Crizotinib. *Oncology research* 2019.
65. Li Z, Shen L, Ding D, Huang J, Zhang J, Chen Z et al.: Efficacy of Crizotinib among Different Types of ROS1 Fusion Partners in Patients with ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(7):987–95.

66. Zhang L, Jiang T, Zhao C, Li W, Li X, Zhao S et al.: Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. *Oncotarget* 2016; 7(46):75145–54.
67. Liu J, Cui S, Pan F, Ni Y, Zhong H, Xiong L et al.: Feasibility of continuing crizotinib therapy after RECIST-PD in advanced non-small cell lung cancer patients with ALK/ROS-1 mutations. *Journal of Cancer* 2018; 9(10):1863–9.
68. Zhang L, Wang Y, Zhao C, Shi J, Zhao S, Liu X et al.: High feasibility of cytological specimens for detection of ROS1 fusion by reverse transcriptase PCR in Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *OncoTargets and therapy* 2019; 12:3305–11.
69. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al.: Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017.
70. Joshi A, Pande N, Noronha V, Patil V, Kumar R, Chougule A et al.: ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. *Ecancermedalscience* 2019; 13:900.
71. Noronha V, Chandrakanth MV, Joshi AP, Patil V, Chougule A, Mahajan A et al.: ROS1 rearranged nonsmall cell lung cancer and crizotinib, An Indian experience. *Indian journal of cancer* 2017; 54(2):436–8.
72. Xu H, Zhang Q, Liang L, Li J, Liu Z, Li W et al.: Crizotinib vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer with different ROS1 fusion variants. *Cancer Med* 2020; 9(10):3328–36.
73. Masuda K, Fujiwara Y, Shinno Y, Mizuno T, Sato J, Morita R et al.: Efficacy and safety of crizotinib in patients with ROS1 rearranged non-small cell lung cancer, A retrospective analysis. *Journal of thoracic disease* 2019; 11(7):2965–72.
74. Shen L, Qiang T, Li Z, Ding D, Yu Y, Lu S: First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *Cancer Med* 2020; 9(10):3310–8.
75. Mehta A, Saifi M, Batra U, Suryavanshi M, Gupta K: Incidence of ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Carcinoma in India and Efficacy of Crizotinib in Lung Adenocarcinoma Patients. *Lung Cancer (Auckl)* 2020; 11:19–25.
76. ClinicalTrials.gov: UNICANCER|National Cancer Institute, France|Fondation ARC|Pfizer: Phase 2 Study Assessing Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients Harboring an Alteration on ALK, MET or ROS1, NCT02034981, UC-0105/1303|2013-000885-13. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02034981>.
77. WHO ICTRP: UNICANCER: Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug - AcSé crizotinib, EUCTR2013-000885-13-FR. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000885-13; \(22/04/2013\)](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000885-13; (22/04/2013)).

78. WHO ICTRP: UNICANCER: Phase 2 Study Assessing Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients Harboring an Alteration on ALK, MET or ROS1, NCT02034981. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02034981>; (16/10/2013).
79. EudraCT: UNICANCER: Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug, 2013-000885-13, UC-0105/1303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000885-13.
80. University of Cologne|Spanish Lung Cancer Group|Pfizer: EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer, NCT02183870, EUCROSS|2013-002737-38|DRKS00005409; 2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02183870>; [aufgerufen 23.06.2020].
81. Universitätsklinikum Köln: A phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations, DRKS00005409, 2013-002737-38;14-040; 2014. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005409>; [aufgerufen 23.06.2020].
82. University of Cologne: EUCROSS: European Trial on Crizotinib in ROS1 Translocated Lung Cancer, NCT02183870, 2013-002737-38;DRKS00005409;EUCROSS; 2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02183870>; [aufgerufen 23.06.2020].
83. University of Cologne: Treatment of advanced adenocarcinoma of the lung, EUCTR2013-002737-38-DE; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38; [aufgerufen 14.07.2020].
84. University of Cologne: A phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations, 2013-002737-38, EUCROSS; 2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002737-38; [aufgerufen 23.06.2020].
85. ClinicalTrials.gov: Fondazione Ricerca Traslazionale: Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS), NCT02499614, FoRT 01/2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499614>.
86. WHO ICTRP: Fondazione Ricerca Traslazionale: Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS), EUCTR2014-001263-12-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001263-12; (23/06/2014).
87. WHO ICTRP: Fondazione Ricerca Traslazionale: Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or ROS1 Translocation (METROS), NCT02499614. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499614>; (30/03/2015).
88. EudraCT: Fondazione Ricerca Traslazionale: Crizotinib in pretreated metastatic non-small-cell lung cancer with MET amplification or ROS1 translocation (METROS), 2014-001263-12, FoRT01/2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001263-12.

89. ClinicalTrials.gov: Pfizer|OxOnc Development LP: Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC, NCT01945021, OO 12-01. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945021>.
90. WHO ICTRP: Pfizer: Phase II Safety and Efficacy Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1 Positive, ALK Negative Advanced NSCLC, NCT01945021, OO 12-01. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945021>; (05/09/2013).
91. Pfizer: A Study Of Oral PF-02341066, A C-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer, NCT00585195, A8081001|PROFILE 1001; 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00585195>; [aufgerufen 25.06.2020].
92. Pfizer: A Study Of Oral PF-02341066, A C-Met/Hepatocyte Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer, NCT00585195, PROFILE 1001;A8081001; 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00585195>; [aufgerufen 25.06.2020].
93. F. Hoffmann-La Roche Ltd: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) (STARTRK-2); 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02568267?term=entrectinib&draw=2&rank=4>; [aufgerufen 29.06.2020].
94. F. Hoffmann-La Roche Ltd: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions), NCT02568267, 2015-003385-84;GO40782;RXDX-101-02; 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267>; [aufgerufen 23.06.2020].
95. F. Hoffmann-La Roche Ltd: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA, 2015-003385-84, GO40782(RXDX-101-02); 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84; [aufgerufen 26.06.2020].
96. Pfizer Pharma GmbH: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv) - Modul 4A und Modul 4B, 2016-10-01-D-261; 01.10.2016; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/262/>.
97. F. Hoffmann-La Roche Ltd: COMPARATIVE ANALYSIS OF ROS1-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER BETWEEN PATIENTS TREATED IN ENTRECTINIB TRIALS AND CRIZOTINIB TREATED PATIENTS FROM REAL WORLD DATA, WO40977 V1.1; 2020.
98. Soo RA, Kawaguchi T, Loh M, Ou S-HI, Shieh MP, Cho B-C et al.: Differences in outcome and toxicity between Asian and caucasian patients with lung cancer treated with systemic therapy. *Future Oncol* 2012; 8(4):451–62.

99. Epplein M, Schwartz SM, Potter JD, Weiss NS: Smoking-adjusted lung cancer incidence among Asian-Americans (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16(9):1085–90.
100. Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, Bailey M, Schrock AB, Gainor JF et al.: ROS1 Fusions Rarely Overlap with Other Oncogenic Drivers in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(5):872–7.
101. Wilson TR, Sokol ES, Trabucco SE, Newberg JY, Simmons B, Riehl T et al.: Genomic characteristics and predicted ancestry of NTRK1/2/3 and ROS1 fusion-positive tumours from >165,000 pan-solid tumours. *Annals of Oncology* 2019; 30:v161-v162.
102. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK: The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(6):344–56.
103. F. Hoffmann-La Roche Ltd: Safety Update Report For Entrectinib, 04 March 2019; March 2019.
104. F. Hoffmann-La Roche Ltd: SUPPLEMENTARY RESULTS REPORT THIRD EFFICACY ANALYSES OF ENTRECTINIB (RO7102122) IN PATIENTS WITH ROS1 POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER; April 2020.
105. European Medicines Agency: Assessment report ROZLYTREK; 2020.
106. F. Hoffmann-La Roche Ltd: SAFETY UPDATE REPORT FOR ENTRECTINIB (RO7102122); November 2019.
107. iOMEDICO AG: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients - AIO-TRK-0315, Interim analysis 2019; Database cut 30.06.2019; 2019.
108. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H et al.: Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6):1190–203.
109. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al.: ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(8):863–70.
110. Yang J, Pyo J-S, Kang G: Clinicopathological significance and diagnostic approach of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer, A meta-analysis: ROS1 in non-small cell lung cancer. *The International journal of biological markers* 2018:1724600818772194.
111. F. Hoffman-La Roche Ltd: Matching Adjusted Indirect Comparison for ROS1 NSCLC; 2020.
112. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76.
113. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M: The EORTC QLQ-LC13, A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-

- C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *European Journal of Cancer* 1994; 30A(5):635–42.
114. Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S: Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *OncoTargets and therapy* 2018; 11:6227–37.
115. Shah RR, Morganroth J, Shah DR: Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors, With a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013; 36(5):295–316.
116. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(12):731–47.
117. Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, Kim T, Mah FS, Rapuano CJ et al.: Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(3):286–301.
118. Lin JC, Tsao D, Barras P, Bastarrachea RA, Boyd B, Chou J et al.: Appetite enhancement and weight gain by peripheral administration of TrkB agonists in non-human primates. *PLoS ONE* 2008; 3(4):e1900.
119. Tsao D, Thomsen HK, Chou J, Stratton J, Hagen M, Loo C et al.: TrkB agonists ameliorate obesity and associated metabolic conditions in mice. *Endocrinology* 2008; 149(3):1038–48.
120. European Medicines Agency: Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report; 2019.
121. F. Hoffmann-La Roche Ltd: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS, Studienprotokoll STARTRK-2; 03.08.2017.
122. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry; 2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>; [aufgerufen 29.11.2019].
123. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst: Informationsblatt: Palliative Versorgung; 2020. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-palliative-versorgung.pdf>; [aufgerufen 06.05.2020].
124. Cella D: Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 11):16–20.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	52541*
S2	MESH.EXACT.EXPLODE("Adenocarcinoma of Lung")	8290*
S3	MESH.EXACT("Lung Neoplasms")	216053*
S4	MESH.EXACT("Carcinoma, Bronchogenic")	9589*
S5	MESH.EXACT.EXPLODE("Adenocarcinoma")	377520*
S6	MESH.EXACT("Carcinoma, Squamous Cell")	128846*
S7	MESH.EXACT("Carcinoma, Large Cell")	2396°
S8	(s3 or s4) and (s5 or s6 or s7)	46236*
S9	ti,ab,if(non p/0 small or nonsmall)	66425*
S10	ti,ab,if(lung* or pulmon* or bronch*)	1339060*
S11	S9 and s10	66192*
S12	ti,ab,if(NSCLC or aNSCLC or mNSCLC)	42674*
S13	ti,ab,if(squamous p/0 cell or SCC or epidermoid) AND s10	29130*
S14	ti,ab,if(large p/0 cell or LCC) AND s10	4762°
S15	ti,ab,if(LCLC)	107°
S16	ti,ab,if(adenocarcinoma or AC) AND s10	46949*
S17	(s1 or s2 or s8 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16)	139330*
S18	ti,ab,if(ROS OR ROS1 OR ROS p/0 1 OR C p/0 ROS OR C p/0 ROS1 OR C p/0 ROS p/0 1 OR V p/0 ROS OR ROS1C OR ROS p/0 1C OR MCF3)	89333*
S19	s17 and s18	1716°
S20	(entrectinib or rozlytrek or RXDX101 or RXDX p/0 101 or NMS p/0 E628 or NMS628 or NMSE628 or NMS p/0 628 or RO7102122 or RO p/0 7102122) or rn("1108743-60-7" or L5ORF0AN1I)	121°
S21	(s19 AND s20)	29°
S22	(mesh.exact.explode("animals") not mesh.exact.explode("humans"))	4704936*

S23	(s21 not s22)	29°
S24	(s23) and (dstat.exact("MEDLINE" OR "Publisher" OR "In Process" OR "PubMed not MEDLINE" OR "In Data Review"))	29°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		ProQuest Dialog
Datum der Suche		04.06.2020
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Keiner verwendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	98080*
S2	ti,ab,if(non p/0 small or nonsmall)	107303*
S3	ti,ab,if(lung* or pulmon* or bronch*)	2004806*
S4	s2 and s3	106919*
S5	ti,ab,if(NSCLC or aNSCLC or mNSCLC)	81778*
S6	ti,ab,if(squamous p/0 cell or SCC or epidermoid) AND s3	42028*
S7	ti,ab,if(large p/0 cell or LCC) AND s3	7993*
S8	ti,ab,if(LCLC)	131°
S9	ti,ab,if(adenocarcinoma or AC) AND s3	72413*
S10	(s1 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9)	206470*
S11	ti,ab,if(ROS OR ROS1 OR ROS p/0 1 OR C p/0 ROS OR C p/0 ROS1 OR C p/0 ROS p/0 1 OR V p/0 ROS OR ROS1C OR ROS p/0 1C OR MCF3)	119301*
S12	(emb.exact("ROS1 gene"))	560°
S13	(emb.exact("ROS1 protein"))	172°
S14	(emb.exact("ROS1 protein human"))	39°
S15	(s11 or s12 or s13 or s14)	119527*
S16	(s10 and s15)	3587°
S17	(entrectinib or rozlytrek or RXDX101 or RXDX p/0 101 or NMS p/0 E628 or NMS628 or NMSE628 or NMS p/0 628 or RO7102122 or RO p/0 7102122) or rn("1108743-60-7" or L5ORF0AN1I)	446°
S18	EMB.EXACT("entrectinib")	402°
S19	(s17 or s18)	446°
S20	(s16 and s19)	122°
S21	(EMB.EXACT.EXPLODE("animal") not EMB.EXACT.EXPLODE("human"))	5341945*
S22	(s20 not s21)	120°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.
 ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only	4185
#2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees	88
#3	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] this term only	6909
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Bronchogenic] this term only	161
#5	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7299
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] this term only	2720
#7	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] this term only	92
#8	(#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7)	765
#9	("non small" OR nonsmall):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12842
#10	(lung* OR pulmon* OR bronch*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111344
#11	#9 AND #10	12812
#12	(nslc OR anslc OR mnscl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8847
#13	("large cell" OR lcc):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	376
#14	("squamous cell" OR scc OR epidermoid):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	1838
#15	(LCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#16	(adenocarcinoma OR AC):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	2473
#17	#1 OR #2 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	15345
#18	(ROS OR ROS1 OR "ROS 1" OR "C ROS" OR "C ROS1" OR "C ROS 1" OR "V ROS" OR "ROS1C" OR "ROS 1C" OR MCF3):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	968
#19	entrectinib OR rozlytrek OR RXDX101 OR "RXDX 101" OR "NMS E628" OR NMS628 OR NMSE628 OR "NMS 628" OR "RO7102122" OR "RO 7102122" OR "1108743-60-7" OR L5ORF0AN1I (Word variations have been searched)	11
#20	#17 AND #18 AND #19	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

A: Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	52541*
S2	MESH.EXACT.EXPLODE("Adenocarcinoma of Lung")	8290*
S3	MESH.EXACT("Lung Neoplasms")	216053*
S4	MESH.EXACT("Carcinoma, Bronchogenic")	9589*
S5	MESH.EXACT.EXPLODE("Adenocarcinoma")	377520*
S6	MESH.EXACT("Carcinoma, Squamous Cell")	128846*
S7	MESH.EXACT("Carcinoma, Large Cell")	2396°
S8	(s3 or s4) and (s5 or s6 or s7)	46236*
S9	ti,ab,if(non p/0 small or nonsmall)	66425*
S10	ti,ab,if(lung* or pulmon* or bronch*)	1339060*
S11	S9 and s10	66192*
S12	ti,ab,if(NSCLC or aNSCLC or mNSCLC)	42674*
S13	ti,ab,if(squamous p/0 cell or SCC or epidermoid) AND s10	29130*
S14	ti,ab,if(large p/0 cell or LCC) AND s10	4762°
S15	ti,ab,if(LCLC)	107°
S16	ti,ab,if(adenocarcinoma or AC) AND s10	46949*
S17	(s1 or s2 or s8 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16)	139330*
S18	ti,ab,if(ROS OR ROS1 OR ROS p/0 1 OR C p/0 ROS OR C p/0 ROS1 OR C p/0 ROS p/0 1 OR V p/0 ROS OR ROS1C OR ROS p/0 1C OR MCF3)	89333*
S19	s17 and s18	1716°
S20	(entrectinib or rozlytrek or RXDX101 or RXDX p/0 101 or NMS p/0 E628 or NMS628 or NMSE628 or NMS p/0 628 or RO7102122 or RO p/0 7102122) or rn("1108743-60-7" or L5ORF0AN1I)	121°
S21	(s19 AND s20)	29°
S22	(mesh.exact.explode("animals") not mesh.exact.explode("humans"))	4704936*

S23	(s21 not s22)	29°
S24	(s23) and (dstat.exact("MEDLINE" OR "Publisher" OR "In Process" OR "PubMed not MEDLINE" OR "In Data Review"))	29°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		ProQuest Dialog
Datum der Suche		04.06.2020
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Keiner verwendet
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	98080*
S2	ti,ab,if(non p/0 small or nonsmall)	107303*
S3	ti,ab,if(lung* or pulmon* or bronch*)	2004806*
S4	s2 and s3	106919*
S5	ti,ab,if(NSCLC or aNSCLC or mNSCLC)	81778*
S6	ti,ab,if(squamous p/0 cell or SCC or epidermoid) AND s3	42028*
S7	ti,ab,if(large p/0 cell or LCC) AND s3	7993*
S8	ti,ab,if(LCLC)	131°
S9	ti,ab,if(adenocarcinoma or AC) AND s3	72413*
S10	(s1 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9)	206470*
S11	ti,ab,if(ROS OR ROS1 OR ROS p/0 1 OR C p/0 ROS OR C p/0 ROS1 OR C p/0 ROS p/0 1 OR V p/0 ROS OR ROS1C OR ROS p/0 1C OR MCF3)	119301*
S12	(emb.exact("ROS1 gene"))	560°
S13	(emb.exact("ROS1 protein"))	172°
S14	(emb.exact("ROS1 protein human"))	39°
S15	(s11 or s12 or s13 or s14)	119527*
S16	(s10 and s15)	3587°
S17	(entrectinib or rozlytrek or RXDX101 or RXDX p/0 101 or NMS p/0 E628 or NMS628 or NMSE628 or NMS p/0 628 or RO7102122 or RO p/0 7102122) or rn("1108743-60-7" or L5ORF0AN1I)	446°
S18	EMB.EXACT("entrectinib")	402°
S19	(s17 or s18)	446°
S20	(s16 and s19)	122°
S21	(EMB.EXACT.EXPLODE("animal") not EMB.EXACT.EXPLODE("human"))	5341945*
S22	(s20 not s21)	120°

* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.
 ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbankname	Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only	4185
#2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees	88
#3	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] this term only	6909
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Bronchogenic] this term only	161
#5	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7299
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] this term only	2720
#7	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] this term only	92
#8	(#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7)	765
#9	("non small" OR nonsmall):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12842
#10	(lung* OR pulmon* OR bronch*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111344
#11	#9 AND #10	12812
#12	(nslc OR ansclc OR mnsclc):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8847
#13	("large cell" OR lcc):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	376
#14	("squamous cell" OR scc OR epidermoid):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	1838
#15	(LCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#16	(adenocarcinoma OR AC):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	2473
#17	#1 OR #2 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	15345
#18	(ROS OR ROS1 OR "ROS 1" OR "C ROS" OR "C ROS1" OR "C ROS 1" OR "V ROS" OR "ROS1C" OR "ROS 1C" OR MCF3):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	968
#19	entrectinib OR rozlytrek OR RXDX101 OR "RXDX 101" OR "NMS E628" OR NMS628 OR NMSE628 OR "NMS 628" OR "RO7102122" OR "RO 7102122" OR "1108743-60-7" OR L5ORF0AN1I (Word variations have been searched)	11
#20	#17 AND #18 AND #19	3

B: Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	52541*
S2	MESH.EXACT.EXPLODE("Adenocarcinoma of Lung")	8290*
S3	MESH.EXACT("Lung Neoplasms")	216053*
S4	MESH.EXACT("Carcinoma, Bronchogenic")	9589*
S5	MESH.EXACT.EXPLODE("Adenocarcinoma")	377520*
S6	MESH.EXACT("Carcinoma, Squamous Cell")	128846*
S7	MESH.EXACT("Carcinoma, Large Cell")	2396°
S8	(s3 or s4) and (s5 or s6 or s7)	46236*
S9	ti,ab,if(non p/0 small or nonsmall)	66425*
S10	ti,ab,if(lung* or pulmon* or bronch*)	1339060*
S11	S9 and s10	66192*
S12	ti,ab,if(NSCLC or aNSCLC or mNSCLC)	42674*
S13	ti,ab,if(squamous p/0 cell or SCC or epidermoid) AND s10	29130*
S14	ti,ab,if(large p/0 cell or LCC) AND s10	4762°
S15	ti,ab,if(LCLC)	107°
S16	ti,ab,if(adenocarcinoma or AC) AND s10	46949*
S17	(s1 or s2 or s8 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16)	139330*
S18	ti,ab,if(ROS OR ROS1 OR ROS p/0 1 OR C p/0 ROS OR C p/0 ROS1 OR C p/0 ROS p/0 1 OR V p/0 ROS OR ROS1C OR ROS p/0 1C OR MCF3)	89333*
S19	s17 and s18	1716°
S20	(crizotinib or PF p/0 02341066 OR PF02341066 or PF p/0 2341066 OR PF2341066 OR XALKORI*) OR rn("877399-52-5" or 53AH36668S)	2422°
S21	MESH.EXACT("Crizotinib")	1197°
S22	S20 or s21	2422°

S23	(s19 and s22)	296°
S24	(MESH.EXACT.explode("Animals") NOT MESH.EXACT.explode("Humans"))	4704936*
S25	(s23 not s24)	293°
S26	(s25) and (dstat.exact("MEDLINE" OR "Publisher" OR "In Process" OR "PubMed not MEDLINE" OR "In Data Review"))	293°
<p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	98080*
S2	ti,ab,if(non p/0 small or nonsmall)	107303*
S3	ti,ab,if(lung* or pulmon* or bronch*)	2004806*
S4	s2 and s3	106919*
S5	ti,ab,if(NSCLC or aNSCLC or mNSCLC)	81778*
S6	ti,ab,if(squamous p/0 cell or SCC or epidermoid) AND s3	42028*
S7	ti,ab,if(large p/0 cell or LCC) AND s3	7993*
S8	ti,ab,if(LCLC)	131°
S9	ti,ab,if(adenocarcinoma or AC) AND s3	72413*
S10	(s1 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8 or s9)	206470*
S11	ti,ab,if(ROS OR ROS1 OR ROS p/0 1 OR C p/0 ROS OR C p/0 ROS1 OR C p/0 ROS p/0 1 OR V p/0 ROS OR ROS1C OR ROS p/0 1C OR MCF3)	119301*
S12	(emb.exact("ROS1 gene"))	560°
S13	(emb.exact("ROS1 protein"))	172°
S14	(emb.exact("ROS1 protein human"))	39°
S15	(s11 or s12 or s13 or s14)	119527*
S16	(s10 and s15)	3587°
S17	(crizotinib or PF p/0 02341066 OR PF02341066 or PF p/0 2341066 OR PF2341066 OR XALKORI*) OR rn("877399-52-5" or 53AH36668S)	8237*
S18	EMB.EXACT("crizotinib")	7849*
S19	(s17 or s18)	8237*
S20	(s16 and s19)	893°
S21	(emb.exact.explode(animal) not emb.exact.explode(human))	5341945*
S22	(s20 not s21)	883°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	04.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keiner verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only	4185
#2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees	88
#3	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] this term only	6909
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Bronchogenic] this term only	161
#5	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7299
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] this term only	2720
#7	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] this term only	92
#8	(#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7)	765
#9	("non small" OR nonsmall):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12842
#10	(lung* OR pulmon* OR bronch*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111344
#11	#9 AND #10	12812
#12	(nslc OR anslc OR mnscl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8847
#13	("large cell" OR lcc):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	376
#14	("squamous cell" OR scc OR epidermoid):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	1838
#15	(LCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#16	(adenocarcinoma or AC):ti,ab,kw AND #10 (Word variations have been searched)	2473
#17	#1 OR #2 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	15345
#18	(ROS OR ROS1 OR "ROS 1" OR "C ROS" OR "C ROS1" OR "C ROS 1" OR "V ROS" OR "ROS1C" OR "ROS 1C" OR MCF3):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	968
#19	crizotinib OR "PF 02341066" OR PF02341066 OR "PF 2341066" OR PF2341066 OR XALKORI* OR "877399-52-5" OR 53AH36668S (Word variations have been searched)	316
#20	MeSH descriptor: [Crizotinib] this term only	67
#21	#19 OR #20	316
#22	#17 AND #18 AND #21	30

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]*	Treffer
1	entrectinib	15
2	rozlytrek	1
3	RXDX101	15
4	“RXDX 101”	15
5	RXDX-101	15
6	NMSE628	0
7	“NMS E628”	15
8	NMS-E628	15
9	NMS628	0
10	“NMS 628”	0
11	NMS-628	0
12	RO7102122	1

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

13	“RO 7102122”	1
14	RO-7102122	1
15	1108743-60-7	0
16	L5ORF0AN1I	0
17**	entrectinib OR rozlytrek OR RXDX101 OR “RXDX 101” OR RXDX-101 OR “NMS E628” OR NMS-E628 OR RO7102122 OR “RO 7102122” OR RO-7102122	15
*Suche im Feld „Other Terms“. **Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen zur Abklärung der finalen Strategie.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	entrectinib	18
2	rozlytrek	2
3	RXDX101	0
4	RXDX 101	9
5	RXDX-101	9
6	NMSE628	0
7	NMS E628	0
8	NMS-E628	0
9	NMS628	0
10	NMS 628	0
11	NMS-628	0
12	RO7102122	3
13	RO 7102122	0
14	RO-7102122	0
15	1108743-60-7	5
16	L5ORF0AN1I	0
17*	entrectinib OR rozlytrek OR RXDX 101 OR RXDX-101 OR RO7102122 OR 1108743-60-7	20
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Datum der Suche		08.06.2020
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	entrectinib	8
2	rozlytrek	0
3	RXDX101	0
4	“RXDX 101”	0
5	RXDX-101	4
6	NMSE628	0
7	“NMS E628”	0
8	NMS-E628	0
9	NMS628	0
10	“NMS 628”	0
11	NMS-628	0
12	RO7102122	4
13	“RO 7102122”	0
14	RO-7102122	0
15	1108743-60-7	6
16	L5ORF0AN1I	0
17*	entrectinib OR RXDX-101 OR RO7102122 OR 1108743-60-7	8
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

A: Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]*	Treffer
1	entrectinib	15
2	rozlytrek	1
3	RXDX101	15
4	“RXDX 101”	15
5	RXDX-101	15
6	NMSE628	0
7	“NMS E628”	15
8	NMS-E628	15
9	NMS628	0
10	“NMS 628”	0
11	NMS-628	0
12	RO7102122	1
13	“RO 7102122”	1
14	RO-7102122	1
15	1108743-60-7	0
16	L5ORF0AN1I	0
17**	entrectinib OR rozlytrek OR RXDX101 OR “RXDX 101” OR RXDX-101 OR “NMS E628” OR NMS-E628 OR RO7102122 OR “RO 7102122” OR RO-7102122	15
*Suche im Feld „Other Terms“. **Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen zur Abklärung der finalen Strategie.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	entrectinib	18
2	rozlytrek	2
3	RXDX101	0

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
4	RXDX 101	9
5	RXDX-101	9
6	NMSE628	0
7	NMS E628	0
8	NMS-E628	0
9	NMS628	0
10	NMS 628	0
11	NMS-628	0
12	RO7102122	3
13	RO 7102122	0
14	RO-7102122	0
15	1108743-60-7	5
16	L5ORF0AN1I	0
17*	entrectinib OR rozlytrek OR RXDX 101 OR RXDX-101 OR RO7102122 OR 1108743-60-7	20
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	entrectinib	8
2	rozlytrek	0
3	RXDX101	0
4	“RXDX 101”	0
5	RXDX-101	4
6	NMSE628	0
7	“NMS E628”	0
8	NMS-E628	0

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

9	NMS628	0
10	“NMS 628”	0
11	NMS-628	0
12	RO7102122	4
13	“RO 7102122”	0
14	RO-7102122	0
15	1108743-60-7	6
16	L5ORF0AN1I	0
17*	entrectinib OR RXDX-101 OR RO7102122 OR 1108743-60-7	8
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

B: Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

Studienregister:	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]*	Treffer
1	crizotinib	155
2	PF02341066	155
3	PF-02341066	155
4	“PF 02341066”	155
5	PF2341066	155
6	PF-2341066	155
7	“PF 2341066”	155
8	XALKORI	155
9	877399-52-5	0
10	53AH36668S	0
11**	crizotinib OR PF02341066 OR PF-02341066 OR “PF 02341066” OR PF2341066 OR PF-2341066 OR “PF 2341066” OR XALKORI	155
*Suche im Feld „Other Terms“. **Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 11 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten zur Abklärung der finalen Strategie.		

Studienregister:	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	crizotinib	164
2	PF02341066	1
3	PF-02341066	30
4	PF 02341066	30
5	PF2341066	0
6	PF-2341066	30
7	PF 2341066	30
8	XALKORI	36
9	877399-52-5	21
10	53AH36668S	0
11*	crizotinib OR PF02341066 OR PF-02341066 OR PF 02341066 OR PF-2341066 OR PF 2341066 OR XALKORI OR 877399-52-5	171
* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 11 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister:	EU clinical trials register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	08.06.2020	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
1	crizotinib	57
2	PF02341066	0
3	PF-02341066	11
4	“PF 02341066”	4
5	PF2341066	0
6	PF-2341066	0
7	“PF 2341066”	0
8	XALKORI	23
9	877399-52-5	20
10	53AH36668S	0
11*	crizotinib OR PF-02341066 OR “PF 02341066” OR XALKORI OR 877399-52-5	58

* Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 11 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.

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

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

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

A: Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	Alexander M, Pavlakis N, John T, O'Connell R, Kao S, Hughes BG et al.: A multicenter study of thromboembolic events among patients diagnosed with ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2020; 142:34–40.	A1 - Population
2	Barlesi F, Drilon A, Braud F de, Cho BC, Ahn MJ, Siena S et al.: Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), Integrated analysis of ALKA-372-001, STARTRK-1 and STARTRK-2. Annals of Oncology 2019; 30:ii42-ii43.	A2 - Intervention/ A7 - Publikationstyp
3	Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer, Integrated analysis of three phase 1–2 trials. The Lancet. Oncology 2020; 21(2):261–70.	A2 - Intervention
4	Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J et al.: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib, Combined Results from	A2 - Intervention

	Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer discovery 2017; 7(4):400–9.	
5	Untitled. The Lancet. Oncology 2020; 21(2):e70.	A2 - Intervention

B: Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	Alexander M, Pavlakis N, John T, O'Connell R, Kao S, Hughes BG et al.: A multicenter study of thromboembolic events among patients diagnosed with ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2020; 142:34–40.	A1 - Population
2	Elliott J, Bai Z, Hsieh S-C, Kelly SE, Chen L, Skidmore B et al.: ALK inhibitors for non-small cell lung cancer, A systematic review and network meta-analysis. PloS one 2020; 15(2):e0229179.	A1 - Population
3	Park S, Ahn B-C, Lim SW, Sun J-M, Kim HR, Hong MH et al.: Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2018; 13(9):1373–82.	A1 - Population
4	Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. Clinical advances in hematology & oncology : H&O 2012; 10(11):15.	A7 - Publikationstyp
5	Zhuang X, Zhao C, Li J, Su C, Chen X, Ren S et al.: Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of EGFR, ALK, ROS1, KRAS or BRAF. Cancer medicine 2019; 8(6):2858–66.	A4 - Endpunkte
6	Capizzi E, Dall'Olio FG, Gruppioni E, Sperandi F, Altimari A, Giunchi F et al.: Clinical significance of ROS1 5' deletions in non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2019; 135:88–91.	A1 - Population
7	Wu J, Lin Y, He X, Yang H, He P, Fu X et al.: Comparison of detection methods and follow-up study on the tyrosine kinase inhibitors therapy in non-small cell lung cancer patients with ROS1 fusion rearrangement. BMC cancer 2016; 16(1).	A4 - Endpunkte
8	Clark JW, Camidge DR, Kwak EL, Maki RG, Shapiro GI, Chen I et al.: Dose-escalation trial of the ALK, MET & ROS1	A2 - Intervention

	inhibitor, crizotinib, in patients with advanced cancer. Future oncology (London, England) 2020; 16(1):4289–301.	
9	Wu S-G, Liu Y-N, Yu C-J, Yang JC-H, Shih J-Y: Driver mutations of young lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. Genes Chromosomes and Cancer 2018; 57(10):513–21.	A4 - Endpunkte
10	Li G, Dai W-R, Shao F-C: Effect of ALK-inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer, A systematic review and meta-analysis. European review for medical and pharmacological sciences 2017; 21(15):3496–503.	A2 - Intervention/ A4 - Endpunkte
11	Scarpino S, Rampioni Vinciguerra GL, Di Napoli A, Fochetti F, Uccini S, Iacono D et al.: High prevalence of ALK+/ROS1+ cases in pulmonary adenocarcinoma of adolescents and young adults. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2016; 97:95–8.	A4 - Endpunkte
12	Wiesweg M, Eberhardt WE, Reis H, Ting S, Savvidou N, Skiba C et al.: High Prevalence of Concomitant Oncogene Mutations in Prospectively Identified Patients with ROS1-Positive Metastatic Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2017; 12(1):54–64.	A4 - Endpunkte
13	Reguart N, Teixidó C, Giménez-Capitán A, Paré L, Galván P, Viteri S et al.: Identification of ALK, ROS1, and RET fusions by a multiplexed mRNA-based assay in formalin-fixed, paraffin-embedded samples from advanced non-small-cell lung cancer patients. Clinical Chemistry 2017; 63(3):751–60.	A4 - Endpunkte
14	Choi BD, Shankar GM, Sivaganesan A, van Beaver LA, Oh K, Shin JH: Implication of biomarker mutations for predicting survival in patients with metastatic lung cancer to the spine. Spine 2018; 43(21):E1274-E1280.	A4 - Endpunkte
15	Lin JJ, Chin E, Yeap BY, Ferris LA, Kamesan V, Lennes IT et al.: Increased Hepatotoxicity Associated with Sequential Immune Checkpoint Inhibitor and Crizotinib Therapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2019; 14(1):135–40.	A4 - Endpunkte
16	Clavé S, Rodon N, Pijuan L, Díaz O, Lorenzo M, Rocha P et al.: Next-generation Sequencing for ALK and ROS1 Rearrangement Detection in Patients With Non-small-cell Lung Cancer, Implications of FISH-positive Patterns. Clinical lung cancer 2019; 20(4):e421-e429.	A5 - Studientyp
17	Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S et al.: ROS1 rearrangements in lung	A4 - Endpunkte

	adenocarcinoma, Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. <i>Oncotarget</i> 2015; 6(12):10577–85.	
18	Sehgal K, Patell R, Rangachari D, Costa DB: Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer with crizotinib and other kinase inhibitors. <i>Translational cancer research</i> 2018; 7(Suppl 7):S779-S786.	A5 - Studientyp

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

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

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02097810	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations, NCT02097810, RXDX-101-01 GO40784. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
2	NCT02568267	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions), NCT02568267, RXDX-101-02 2015-003385-84 GO40782. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
3	NCT02587650	ClinicalTrials.gov: University of California SF: Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma, NCT02587650, 14859 NCI-2017-01421. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587650 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
4	NCT02650401	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options, NCT02650401, RXDX-101-03 CO40778. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650401 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

5	NCT03066661	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions, NCT03066661, Entrectinib (RXDX-101) - EAP. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
6	NCT03178552	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03178552, BO29554 2017-000076-28. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
7	NCT03330990	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Evaluate the Effect of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Cancer Patients, NCT03330990, RXDX-101-14 GO40785. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330990 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
8	NCT03375437	ClinicalTrials.gov: Centre Leon Berard Hoffmann-La Roche: RNASARC - Molecular Screening Program of Soft Tissue Sarcomas With Complex Genomic Profile to Detect NTRK1/2/3, ROS1 or ALK Gene Fusions, NCT03375437, ET17-080 (RNASARC). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375437 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
9	NCT03498521	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche Foundation Medicine, Inc.: A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site, NCT03498521, MX39795 2017-003040-20. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
10	NCT03796013	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Study to Investigate the Bioequivalence of Two Different Forms of Entrectinib (Forms A and C) Under Fasted Conditions in Healthy Subjects, NCT03796013, GP41049. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796013 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
11	NCT03796260	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Participants, NCT03796260, GP41048. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796260 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

12	NCT03961100	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Performance and Bioavailability Study of Entrectinib in Healthy Volunteers, NCT03961100, GP41341 2019-000783-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961100 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
13	NCT03994796	ClinicalTrials.gov: Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute Genentech I: Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases, NCT03994796, A071701 NCI-2019-00744 U10CA180821. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994796 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
14	NCT04226833	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study to Investigate the Effect of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Volunteers With Different Levels of Hepatic Function, NCT04226833, GP41174 2019-003065-17. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04226833 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A4 - Endpunkte
15	NCT04302025	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Study of Alectinib, Entrectinib, or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Stages I-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, or BRAF v600E Molecular Alterations, NCT04302025, ML41591. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04302025 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
ICTRP			
16	EUCTR2014-001326-15	WHO ICTRP: Ignyta Inc.: A clinical study to investigate the safety and efficacy of RXDX-101 in patients with locally Advanced or Metastatic Cancer, EUCTR2014-001326-15-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15 ; (04/07/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
17	EUCTR2019-001155-39	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A Study of Entrectinib (RXDX-101) in Pediatrics and Young Adults with No Curative First-Line Treatment Option or Recurrent/Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors, EUCTR2019-001155-39-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39 ; (25/07/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

18	EUCTR2019-001155-39	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A Study of Entrectinib (RXDX-101) in Pediatrics with Locally Advanced or Metastatic Solid or Primary CNS Tumors and/or Who Have No Satisfactory Treatment Options, EUCTR2019-001155-39-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39; (16/07/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
19	JPRN-JapicCTI-183836	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO. L: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST), JPRN-JapicCTI-183836. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183836; (17/01/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
20	JPRN-UMIN000037833	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.: All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule, JPRN-UMIN000037833. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043136; (04/09/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
21	JPRN-UMIN000039529	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.: All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule -ROS1 fusion gene-positive unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer-, JPRN-UMIN000039529. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045081; (21/02/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
22	NCT02097810	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations, NCT02097810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810; (21/03/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
23	NCT02568267	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions), NCT02568267. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267; (02/10/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
24	NCT02587650	WHO ICTRP: University of California SF: Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma, NCT02587650. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587650; (23/10/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

25	NCT02650401	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options, NCT02650401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650401 ; (04/01/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
26	NCT03066661	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions, NCT03066661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661 ; (23/02/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
27	NCT03178552	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03178552. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552 ; (05/06/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
28	NCT03330990	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Evaluate the Effect of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Cancer Patients, NCT03330990. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330990 ; (27/10/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
29	NCT03498521	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site, NCT03498521. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 ; (05/04/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
30	NCT03796013	WHO ICTRP: Genentech I: A Study to Investigate the Bioequivalence of Two Different Forms of Entrectinib (Forms A and C) Under Fasted Conditions in Healthy Subjects, NCT03796013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796013 ; (04/01/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
31	NCT03796260	WHO ICTRP: Genentech I: A Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Participants, NCT03796260. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796260 ; (04/01/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

32	NCT03961100	WHO ICTRP: Genentech I: A Performance and Bioavailability Study of Entrectinib in Healthy Volunteers, NCT03961100. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961100 ; (22/05/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
33	NCT03994796	WHO ICTRP: Alliance for Clinical Trials in Oncology: Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases, NCT03994796. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994796 ; (14/06/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
34	NCT04226833	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study to Investigate the Effect of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Volunteers With Different Levels of Hepatic Function, NCT04226833. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04226833 ; (10/01/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A4 - Endpunkte
35	NCT04302025	WHO ICTRP: Genentech I: A Study of Alectinib, Entrectinib, or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Stages I-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, or BRAF v600E Molecular Alterations, NCT04302025. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04302025 ; (06/03/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
EU-CTR			
36	2014-001326-15	EudraCT: Ignyta Inc.: A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter, 2014-001326-15, RXDX-101-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
37	2015-003385-84	EudraCT: F. Hoffman-La Roche Ltf: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA, 2015-003385-84, GO40782(RXDX-101-02). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp

38	2016-003616-13	EudraCT: Turning Point Therapeutics, Inc.: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK., 2016-003616-13, TPX-0005-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
39	2017-000076-28	EudraCT: Roche Farma S.A que realiza el ensayo: A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN, 2017-000076-28, BO29554. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28; [aufgerufen 08.06.2020].	A5 - Studientyp
40	2017-003040-20	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth, 2017-003040-20, MX39795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
41	2019-000783-15	EudraCT: Genentech I: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, TWO PART STUDY TO EXPLORE THE PERFORMANCE OF ENTRECTINIB PROTOTYPE MINI-TABLET FORMULATIONS AND THE EFFECT OF DRUG SUBSTANCE PARTICLE SIZE ON ENTRECTINIB BIOAVAILABILITY I, 2019-000783-15, GP41341. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000783-15; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
42	2019-001155-39	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A PHASE 1/2, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION AND EXPANSION STUDY OF ENTRECTINIB (RXDX-101) IN PEDIATRICS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID OR PRIMARY CNS TUMORS AND/OR WHO HAVE NO SATISFACTORY, 2019-001155-39, CO40778. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

43	2019-003296-19	EudraCT: Affimed GmbH: A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers, 2019-003296-19, AFM24-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
----	----------------	--	-------------------

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

A: Recherche für das zu bewertende Arzneimittel Entrectinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02097810	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations, NCT02097810, RXDX-101-01 GO40784. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
2	NCT02587650	ClinicalTrials.gov: University of California SF: Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma, NCT02587650, 14859 NCI-2017-01421. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587650 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

3	NCT02650401	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options, NCT02650401, RXDX-101-03 CO40778. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650401 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
4	NCT03066661	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions, NCT03066661, Entrectinib (RXDX-101) - EAP. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
5	NCT03178552	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03178552, BO29554 2017-000076-28. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
6	NCT03330990	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Evaluate the Effect of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Cancer Patients, NCT03330990, RXDX-101-14 GO40785. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330990 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
7	NCT03375437	ClinicalTrials.gov: Centre Leon Berard Hoffmann-La Roche: RNASARC - Molecular Screening Program of Soft Tissue Sarcomas With Complex Genomic Profile to Detect NTRK1/2/3, ROS1 or ALK Gene Fusions, NCT03375437, ET17-080 (RNASARC). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375437 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
8	NCT03498521	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche Foundation Medicine, Inc.: A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site, NCT03498521, MX39795 2017-003040-20. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

9	NCT03796013	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Study to Investigate the Bioequivalence of Two Different Forms of Entrectinib (Forms A and C) Under Fasted Conditions in Healthy Subjects, NCT03796013, GP41049. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796013 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
10	NCT03796260	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Participants, NCT03796260, GP41048. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796260 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
11	NCT03961100	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Performance and Bioavailability Study of Entrectinib in Healthy Volunteers, NCT03961100, GP41341 2019-000783-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961100 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
12	NCT03994796	ClinicalTrials.gov: Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute Genentech I: Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases, NCT03994796, A071701 NCI-2019-00744 U10CA180821. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994796 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
13	NCT04226833	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study to Investigate the Effect of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Volunteers With Different Levels of Hepatic Function, NCT04226833, GP41174 2019-003065-17. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04226833 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A4 - Endpunkte
14	NCT04302025	ClinicalTrials.gov: Genentech I: A Study of Alectinib, Entrectinib, or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Stages I-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, or BRAF v600E Molecular Alterations, NCT04302025, ML41591. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04302025 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
ICTRP			
15	EUCTR2014-001326-15	WHO ICTRP: Ignyta Inc.: A clinical study to investigate the safety and efficacy of RXDX-101 in patients with locally Advanced or Metastatic Cancer, EUCR2014-001326-15-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15 ; (04/07/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

16	EUCTR2019-001155-39	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A Study of Entrectinib (RXDX-101) in Pediatrics and Young Adults with No Curative First-Line Treatment Option or Recurrent/Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors, EUCTR2019-001155-39-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39; (25/07/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
17	EUCTR2019-001155-39	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A Study of Entrectinib (RXDX-101) in Pediatrics with Locally Advanced or Metastatic Solid or Primary CNS Tumors and/or Who Have No Satisfactory Treatment Options, EUCTR2019-001155-39-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39; (16/07/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
18	JPRN-JapicCTI-183836	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO. L: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST), JPRN-JapicCTI-183836. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183836; (17/01/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
19	JPRN-UMIN000037833	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.: All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule, JPRN-UMIN000037833. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043136; (04/09/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
20	JPRN-UMIN000039529	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.: All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule -ROS1 fusion gene-positive unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer-, JPRN-UMIN000039529. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045081; (21/02/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
21	NCT02097810	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations, NCT02097810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810; (21/03/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

22	NCT02587650	WHO ICTRP: University of California SF: Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma, NCT02587650. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587650 ; (23/10/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
23	NCT02650401	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options, NCT02650401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02650401 ; (04/01/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
24	NCT03066661	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions, NCT03066661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661 ; (23/02/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
25	NCT03178552	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03178552. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178552 ; (05/06/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
26	NCT03330990	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Evaluate the Effect of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Cancer Patients, NCT03330990. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330990 ; (27/10/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
27	NCT03498521	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site, NCT03498521. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 ; (05/04/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
28	NCT03796013	WHO ICTRP: Genentech I: A Study to Investigate the Bioequivalence of Two Different Forms of Entrectinib (Forms A and C) Under Fasted Conditions in Healthy Subjects, NCT03796013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796013 ; (04/01/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

29	NCT03796260	WHO ICTRP: Genentech I: A Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Participants, NCT03796260. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796260 ; (04/01/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
30	NCT03961100	WHO ICTRP: Genentech I: A Performance and Bioavailability Study of Entrectinib in Healthy Volunteers, NCT03961100. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961100 ; (22/05/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
31	NCT03994796	WHO ICTRP: Alliance for Clinical Trials in Oncology: Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases, NCT03994796. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994796 ; (14/06/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
32	NCT04226833	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study to Investigate the Effect of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Volunteers With Different Levels of Hepatic Function, NCT04226833. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04226833 ; (10/01/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A4 - Endpunkte
33	NCT04302025	WHO ICTRP: Genentech I: A Study of Alectinib, Entrectinib, or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Stages I-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, or BRAF v600E Molecular Alterations, NCT04302025. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04302025 ; (06/03/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
EU-CTR			
34	2014-001326-15	EudraCT: Ignyta Inc.: A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter, 2014-001326-15, RDX-101-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
35	2016-003616-13	EudraCT: Turning Point Therapeutics, Inc.: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK., 2016-003616-13, TPX-0005-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/	A2 - Intervention

		search?query=eudract_number:2016-003616-13; [aufgerufen 08.06.2020].	
36	2017-000076-28	EudraCT: Roche Farma S.A que realiza el ensayo: A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN, 2017-000076-28, BO29554. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
37	2017-003040-20	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth, 2017-003040-20, MX39795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
38	2019-000783-15	EudraCT: Genentech I: A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, TWO PART STUDY TO EXPLORE THE PERFORMANCE OF ENTRECTINIB PROTOTYPE MINI-TABLET FORMULATIONS AND THE EFFECT OF DRUG SUBSTANCE PARTICLE SIZE ON ENTRECTINIB BIOAVAILABILITY I, 2019-000783-15, GP41341. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000783-15; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
39	2019-001155-39	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A PHASE 1/2, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION AND EXPANSION STUDY OF ENTRECTINIB (RXDX-101) IN PEDIATRICS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID OR PRIMARY CNS TUMORS AND/OR WHO HAVE NO SATISFACTORY, 2019-001155-39, CO40778. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

40	2019-003296-19	EudraCT: Affimed GmbH: A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers, 2019-003296-19, AFM24-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
----	----------------	--	-------------------

B: Recherche für den Vergleich mit der ZVT Crizotinib in der Indikation ROS1-fusions-positives NSCLC (ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00828919	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Continuing Access to Axitinib (A406- AG- 013736) For Patients Previously Receiving AG 013736 In Clinical Trials, NCT00828919, A4061008 2005-000051-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00828919 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
2	NCT00932451	ClinicalTrials.gov: Pfizer: An Investigational Drug, PF-02341066, Is Being Studied In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene, NCT00932451, A8081005 2009-012504-13. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00932451 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
3	NCT00932893	ClinicalTrials.gov: Pfizer: An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene, NCT00932893, A8081007 2009-012595-27. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00932893 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
4	NCT00939731	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Relative Drug Exposures Of Two Formulations of PF-02341066, NCT00939731, A8081008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00939731 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
5	NCT00939770	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group National Cancer Institute: Crizotinib in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma, NCT00939770, ADVL0912 NCI-2011-01937 P10666 COG-ADVL0912 CDR0000647587 UM1CA097452. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00939770 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00939770 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
6	NCT00965731	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF-02341066, In Patients With Lung Cancer, NCT00965731, A8081002 2009-012377-35. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00965731 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
7	NCT01082380	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Radiolabeled [14C]PF-02341066 Study To Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion In Healthy Male Volunteers, NCT01082380, A8081009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01082380 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
8	NCT01121575	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of Combined C-MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer, NCT01121575, A8081006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121575 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
9	NCT01121588	ClinicalTrials.gov: Pfizer: An Investigational Drug, Crizotinib (PF-02341066), Is Being Studied In Tumors, Except Non-Small Cell Lung Cancer, That Are Positive For Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), NCT01121588, A8081013 PROFILE 1013 2010-022978-14. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121588 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
10	NCT01125904	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study To Investigate The Taste Of Crizotinib Liquid In Trained Healthy Adult Volunteers, NCT01125904, A8081018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01125904 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
11	NCT01147055	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Estimation Of Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers, NCT01147055, A8081016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147055 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
12	NCT01149785	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Estimation Of Effect Of Ketoconazole On Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers, NCT01149785, A8081015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01149785 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
13	NCT01154140	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients	A1 - Patientenpopulation

		With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung, NCT01154140, A8081014 2010-021336-33 XALCORI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01154140 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
14	NCT01154218	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Bioequivalence And Food Effect Study Comparing The Commercial Formulation Of Crizotinib To Its Clinical Study Formulations And Commercial Formulation With Or Without Food In Healthy Volunteers, NCT01154218, A8081011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01154218 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
15	NCT01168934	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Phase 1 Absolute Bioavailability Study For Oral Crizotinib In Healthy Volunteers, NCT01168934, A8081010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01168934 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
16	NCT01250730	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study In Japanese Healthy Male Volunteers To Investigate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of PF-02341066, NCT01250730, A8081022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01250730 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
17	NCT01297595	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Relative Bioavailability Of A Crizotinib Oral Liquid Formulation To Crizotinib Formulated Capsule, NCT01297595, A8081019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01297595 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
18	NCT01300429	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Molecular Determinants of Acquired Clinical Resistance to Crizotinib in Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the ALK Gene Locus, NCT01300429, 11-014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01300429 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
19	NCT01419041	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study to Evaluate The Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Subjects With Impaired Renal Function, NCT01419041, A8081020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01419041 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
20	NCT01441128	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute [National Institutes of Health Clinical Center: -02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01441128, 110250 11-C-0250. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT01441128; [aufgerufen 08.06.2020].	
21	NCT01441388	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01441388, A8081030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01441388 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
22	NCT01449461	ClinicalTrials.gov: Ariad Pharmaceuticals Takeda: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113), NCT01449461, AP26113-11-101 2011-005718-12 U1111-1196-8197. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449461 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
23	NCT01500824	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Clinical Study Testing The Safety And Efficacy Of Crizotinib In East Asian Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01500824, A8081027. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01500824 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
24	NCT01524926	ClinicalTrials.gov: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Pfizer: CREATE: Cross-tumoral Phase 2 With Crizotinib, NCT01524926, EORTC-90101 2011-001988-52. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524926 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
25	NCT01531361	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute: Vemurafenib With Sorafenib Tosylate or Crizotinib in Treating Patients With Advanced Malignancies With BRAF Mutations, NCT01531361, 2011-1183 NCI-2012-00217 P30CA016672. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01531361 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
26	NCT01548144	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center: Pazopanib or Pemetrexed and Crizotinib in Advanced Cancer, NCT01548144, 2011-1142 NCI-2012-00324. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01548144 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
27	NCT01549574	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Drug Drug Interaction Study Of Crizotinib With Esomeprazole, NCT01549574, A8081035. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01549574 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

28	NCT01576406	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Hepatic Impairment Study For Crizotinib In Advanced Cancer Patients, NCT01576406, A8081012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01576406 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
29	NCT01579994	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers, NCT01579994, 12-015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579994 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
30	NCT01596374	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: Clinical Relevance of ROS (V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog) Aberrations in Solid Tumours, NCT01596374, 2011/01714. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01596374 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
31	NCT01597258	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Safety And Efficacy Of Crizotinib (Regulatory Post Marketing Commitment Plan), NCT01597258, A8081031. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597258 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
32	NCT01606878	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group National Cancer Institute: Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma, NCT01606878, ADVL1212 NCI-2012-01968 CDR0000734059 UM1CA097452. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01606878 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
33	NCT01637597	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation, NCT01637597, 201204080RIC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01637597 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
34	NCT01639001	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients, NCT01639001, A8081029. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639001 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
35	NCT01644773	ClinicalTrials.gov: St. Jude Children's Research Hospital: Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade	A1 - Patientenpopulation

		Glioma (HGG), NCT01644773, SJHG12 NCI-2012-01240. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644773 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
36	NCT01685060	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis: LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib, NCT01685060, CLDK378A2201 2012-003432-24. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
37	NCT01685138	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis: LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer, NCT01685138, CLDK378A2203 2012-003474-36. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
38	NCT01712217	ClinicalTrials.gov: Astex Pharmaceuticals I: A Study of AT13387 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Crizotinib, NCT01712217, AT13387-05 2012-001575-37. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01712217 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
39	NCT01744652	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center Pfizer: Dasatinib and Crizotinib in Advanced Cancer, NCT01744652, 2012-0721 NCI-2013-00071. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01744652 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
40	NCT01752400	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital: AUY922 for Advanced ALK-positive NSCLC, NCT01752400, 12-458. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01752400 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
41	NCT01801111	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study of Alectinib (RO5424802) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Mutation and Failed Crizotinib Treatment, NCT01801111, NP28673 2012-004455-36. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801111 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
42	NCT01822496	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute NRG Oncology: Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer, NCT01822496, NCI-2013-00737 RTOG-1306 U10CA180868 U10CA021661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822496 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

43	NCT01828112	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis: LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib, NCT01828112, CLDK378A2303 2012-005637-36. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828112 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
44	NCT01871805	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study of Alectinib (CH5424802/RO5424802) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT01871805, NP28761. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01871805 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
45	NCT01964157	ClinicalTrials.gov: Yonsei University: An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement, NCT01964157, 4-2013-0237. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01964157 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
46	NCT01970865	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations, NCT01970865, B7461001 2013-002620-17. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970865 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
47	NCT01979536	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma, NCT01979536, NCI-2013-02167 s14-01970 COG-ANHL12P1 ANHL12P1 U10CA180886 U10CA09854 3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979536 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
48	NCT01994057	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: A Retrospective Pharmacogenomics Research of EGFR-TKIs, Gefitinib and Erlotinib, in NSCLC Patients Treatment, NCT01994057, 2012ZX09506001-004 (2) (2). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994057 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
49	NCT01998126	ClinicalTrials.gov: University of Utah Bristol-Myers Squibb: Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer, NCT01998126,	A1 - Patientenpopulation

		HCI66705. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
50	NCT01999972	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Phase 1b Study Of Axitinib In Combination With Crizotinib In Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01999972, A4061068 2015-001724-31. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999972 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
51	NCT02006277	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study To Taste Three New Types Of Crizotinib Formulation In Comparison Of An Oral Solution And To Measure The Amount Of Crizotinib In The Body After These Formulations Are Orally Given, Relative To Capsule Formulation, NCT02006277, A8081041. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02006277 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
52	NCT02040870	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis: LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib, NCT02040870, CLDK378A2109. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
53	NCT02041468	ClinicalTrials.gov: Jewish General Hospital Pfizer Quebec Clinical Research Organization in Cancer PeriPharm Personalized Medicine Partnership for Cancer: Study to Evaluate Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients, NCT02041468, Q-CROC-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02041468 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
54	NCT02042105	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials: A Prospective Epidemiologic Study of ALK-Positive NSCLC in China, NCT02042105, CTONG1303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02042105 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
55	NCT02074878	ClinicalTrials.gov: Mothaffar Rimawi Baylor Breast Care Center: CRIZENT: Crizotinib and Sunitinib in Metastatic Breast Cancer, NCT02074878, H-33624. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02074878 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
56	NCT02075840	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants, NCT02075840, BO28984 2013-004133-33. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075840 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075840 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
57	NCT02094573	ClinicalTrials.gov: Ariad Pharmaceuticals Takeda: A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib, NCT02094573, AP26113-13-201 2013-002134-21 U1111-1196-8246. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094573 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
58	NCT02098954	ClinicalTrials.gov: Hunan Province Tumor Hospital: Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers, NCT02098954, TKIRR001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02098954 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
59	NCT02134912	ClinicalTrials.gov: Southwest Oncology Group National Cancer Institute: S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib, NCT02134912, S1300 NCI-2014-00685 U10CA180888 U10CA032102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134912 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
60	NCT02142036	ClinicalTrials.gov: Oslo University Hospital The Research Council of Norway: N-of-1 Trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy, NCT02142036, MetAction. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142036 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
61	NCT02194738	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial), NCT02194738, NCI-2014-01509 A151216 U10CA180821 U10CA180830 U10CA031946. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194738 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
62	NCT02201992	ClinicalTrials.gov: ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute Eastern Cooperative Oncology Group: Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Removed by Surgery and ALK Fusion Mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial), NCT02201992, E4512 NCI-2014-01507 s16-02072 U10CA180820 U10CA180830 U10CA021115	A1 - Patientenpopulation

		U24CA196172. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02201992 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
63	NCT02207504	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute Astellas Pharma Inc Pfizer: Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, NCT02207504, 14-230. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207504 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
64	NCT02223819	ClinicalTrials.gov: Columbia University Pfizer: Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy, NCT02223819, AAAO8010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02223819 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
65	NCT02228421	ClinicalTrials.gov: PeriPharm Personalized Medicine Partnership for Cancer Jewish General Hospital: Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients, NCT02228421, PMPC-03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228421 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
66	NCT02270034	ClinicalTrials.gov: Grupo Español de Investigación en Neurooncología Pfizer: Study to Evaluate Safety and Activity of Crizotinib With Temozolomide and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma, NCT02270034, GEINO 1402. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02270034 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
67	NCT02277457	ClinicalTrials.gov: University of Michigan Rogel Cancer Center Augusta University: Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations, NCT02277457, UMCC 2014.117 HUM00094166. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277457 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
68	NCT02314364	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital National Cancer Institute: A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC, NCT02314364, 14-370. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314364 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
69	NCT02336451	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals Novartis: A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges, NCT02336451, CLDK378A2205 2014-000578-20.	A1 - Patientenpopulation

		URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336451 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
70	NCT02372448	ClinicalTrials.gov: Centre Hospitalier Universitaire de Nice: Multicenter Validation of the Sensitivity of Theranostic ALK Rearrangement Detection by FISH Analysis and Prevalence of Escaping Mutations in Circulating Tumor Cells for the Non-invasive Management of Lung Cancer Patients, NCT02372448, 13-APN-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02372448 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
71	NCT02419287	ClinicalTrials.gov: University of Milano Bicocca: Pilot Study of Crizotinib in Relapsed ALK+ Lymphomas, NCT02419287, CRU1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419287 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
72	NCT02435108	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: A Pilot Study of Crizotinib in Patients With c-MET Positive Gastric Adenocarcinoma as a Third-line Chemotherapy, NCT02435108, 2014-03-117-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435108 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
73	NCT02465060	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial), NCT02465060, NCI-2015-00054 EAY131 U10CA180820 U24CA196172. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
74	NCT02473497	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Crizotinib (Xalkori) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients, NCT02473497, A8081056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02473497 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
75	NCT02487316	ClinicalTrials.gov: Jun Zhu Peking University First Hospital Peking University People's Hospital Peking University Third Hospital Peking Union Medical College Hospital Beijing Hospital Chinese PLA General Hospital First Hospitals affiliated to the China PLA General Hospital Air Force General Hospital of the PLA Cancer Institute and Hospital CAoMSPHUU: A Study of Treatment ALK(+) Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma With Crizotinib, NCT02487316, PKU-2015052005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487316 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

76	NCT02510001	ClinicalTrials.gov: University of Oxford Queen's University, Belfast Oxford University Hospitals NHS Trust Velindre NHS Trust University Hospital, Antwerp Hospital Vall d'Hebron Saint Antoine University Hospital European Georges Pompidou Hospital Pfizer University of Turin, Italy Belfast Health and Social Care Trust Beaumont Hospital European Commission Array BioPharma University of Paris 5 - Rene Descartes: MEK and MET Inhibition in Colorectal Cancer, NCT02510001, OCTO-049. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02510001 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
77	NCT02511184	ClinicalTrials.gov: Pfizer Merck Sharp & Dohme Corp.: Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients, NCT02511184, A8081054 KEYNOTE 050 CRIZOTINIB. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511184 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
78	NCT02551718	ClinicalTrials.gov: University of Washington National Cancer Institute: High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, NCT02551718, 9226 NCI-2015-01299 P30CA015704. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551718 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
79	NCT02568267	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions), NCT02568267, RXDX-101-02 2015-003385-84 GO40782. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
80	NCT02574078	ClinicalTrials.gov: Bristol-Myers Squibb: A Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT02574078, CA209-370. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02574078 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
81	NCT02584634	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101), NCT02584634, B9991005 2015-001879-43 JAVELIN LUNG 101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584634 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention

82	NCT02604342	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib, NCT02604342, MO29750 2015-000634-29. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02604342 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
83	NCT02612194	ClinicalTrials.gov: Earle Burgess Pfizer Atrium Health: LCI-GU-URO-CRI-001: Crizotinib in Patients With c-MET or RON-Positive Metastatic Urothelial Cancer, NCT02612194, LCI-GU-URO-CRI-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02612194 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
84	NCT02638428	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center Ministry of Health RoK: Genomics-Based Target Therapy for Children With Relapsed or Refractory Malignancy, NCT02638428, 2015-08-008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02638428 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
85	NCT02645149	ClinicalTrials.gov: Melanoma Institute Australia: Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma, NCT02645149, MIA2015/174. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02645149 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
86	NCT02664935	ClinicalTrials.gov: University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centres Mirati Therapeutics Inc.: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02664935, RG_14-072 2014-000814-73 ISRCTN38344105. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02664935 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
87	NCT02679170	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK), NCT02679170, A8081057 IDEALK. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02679170 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
88	NCT02693535	ClinicalTrials.gov: American Society of Clinical Oncology AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Eli Lilly and Company Genentech, Inc. Merck Sharp & Dohme Corp. Pfizer Boehringer Ingelheim: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific	A7 - Publikationstyp

		Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer, NCT02693535, Pro00014171. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
89	NCT02695550	ClinicalTrials.gov: Centaurus Biopharma Co. L: Study of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of CT-707 in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer, NCT02695550, CT-707-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02695550 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
90	NCT02701231	ClinicalTrials.gov: Chinese PLA General Hospital Xijing Hospital Shandong University of Traditional Chinese Medicine Shandong Provincial Hospital: Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer, NCT02701231, S2015-093-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701231 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
91	NCT02708667	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: An Observational Research Of Crizotinib's Hepatic Toxicity In Non-small Cell Lung Cancer Patients, NCT02708667, 2015-FXY-078-Internal medicine. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02708667 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
92	NCT02718651	ClinicalTrials.gov: University of Aarhus Aarhus University Hospital Aalborg University Hospital Odense University Hospital: Blood-based Identification and Monitoring of Patients With ALK-translocated Lung Cancer, NCT02718651, 2015-1881-2 1-10-72-266-15 1-16-02-56-16. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02718651 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
93	NCT02727335	ClinicalTrials.gov: Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique: Description of Clinical Anatomical Features and Long Term Follow-up for Patients With ALK Rearrangements, NCT02727335, IFCT-1302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727335 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
94	NCT02737501	ClinicalTrials.gov: Ariad Pharmaceuticals Takeda: ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants, NCT02737501, AP26113-13-301 U1111-1210-4363. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02737501 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

95	NCT02745691	ClinicalTrials.gov: University Hospital Regensburg: Psychometric Properties of the EORTC QLQ-LC29, NCT02745691, LC29_Phase4. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02745691 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
96	NCT02761057	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute Canadian Cancer Trials Group: Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Savolitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer, NCT02761057, NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02761057 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
97	NCT02767804	ClinicalTrials.gov: Xcovery Holding Company, LLC: eXalt3: Study Comparing X-396 (Ensartinib) to Crizotinib in ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients, NCT02767804, X396-CLI-301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02767804 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
98	NCT02788201	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center: Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma, NCT02788201, 160121 16-C-0121. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02788201 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
99	NCT02824094	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Crizotinib Expanded Access Protocol For ROS1 Positive NSCLC, NCT02824094, A8081064. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824094 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
100	NCT02836847	ClinicalTrials.gov: Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Xinhua Hospital SJTUSoMHHSHH: Molecularly Target Therapy With GEMOX in Advanced or Recurrent Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma, NCT02836847, DLY201507. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02836847 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
101	NCT02838420	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT02838420, YO29449. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02838420 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

102	NCT02925234	ClinicalTrials.gov: The Netherlands Cancer Institute Amgen AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Novartis Roche Pharma AG Merck Sharp & Dohme Corp. Boehringer Ingelheim Ipsen Eisai Inc. Pfizer Clovis Oncology, Inc.: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial), NCT02925234, M15DRU. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02925234 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
103	NCT02946216	ClinicalTrials.gov: First People's Hospital of Hangzhou: ALK/ROS1/MET Mutations on Plasma ctDNA in Patients With NSCLC, NCT02946216, 2016-101-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02946216 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
104	NCT02946359	ClinicalTrials.gov: Chinese PLA General Hospital: A+C in Metastatic Lung Adenocarcinoma Cancer, NCT02946359, CAMAR01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02946359 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
105	NCT03052608	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC, NCT03052608, B7461006 2016-003315-35. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052608 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
106	NCT03085186	ClinicalTrials.gov: Jean M. Tersak MoP: Treatment With Crizotinib Single Patient Expanded Access IND 134375, NCT03085186, PRO17030033. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085186 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
107	NCT03087448	ClinicalTrials.gov: University of California, San Francisco Novartis Pharmaceuticals University of California, Davis University of California, Los Angeles University of California, San Diego University of California, Irvine: Ceritinib + Trametinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03087448, 166512 NCI-2017-01318. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03087448 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
108	NCT03088930	ClinicalTrials.gov: University of Colorado D: Evaluating Crizotinib in the Neoadjuvant Setting in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, NCT03088930, 16-2025.cc. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088930 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
109	NCT03090815	ClinicalTrials.gov: The University of Hong Kong Feinstein Institute for Medical Research:	A4 - Endpunkte

		Circulating Tumor DNA (ctDNA) as a Prognostic Tool in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma, NCT03090815, HKU_UW_16_104. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03090815 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
110	NCT03107988	ClinicalTrials.gov: New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Pfizer University of Southern California Solving Kids' Cancer US/EU Children's Neuroblastoma Cancer Foundation The Band of Parents The Evan Foundation Wade's Army Ronan Thompson Foundation The Catherine Elizabeth Blair Memorial Foundation Cookies for Kids' Cancer: NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922), NCT03107988, NANT2015-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03107988 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
111	NCT03126916	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group National Cancer Institute: Iobenguane I-131 or Crizotinib and Standard Therapy in Treating Younger Patients With Newly-Diagnosed High-Risk Neuroblastoma or Ganglioneuroblastoma, NCT03126916, ANBL1531 NCI-2016-01734 U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126916 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
112	NCT03137134	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study to Evaluate the Effects of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Crizotinib in a Coated Microsphere Formulation, NCT03137134, A8081066 PPI/FE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03137134 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
113	NCT03155009	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03155009, ML39349 2016-003924-22. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155009 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
114	NCT03194893	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: A Roll Over Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer, NCT03194893, BO39694 2017-000207-24. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03194893 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
115	NCT03215693	ClinicalTrials.gov: Betta Pharmaceuticals Co. L: X-396 Capsule in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Crizotinib,	A1 - Patientenpopulation

		NCT03215693, BTP-42322. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215693 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
116	NCT03297606	ClinicalTrials.gov: Canadian Cancer Trials Group AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Hoffmann-La Roche Pfizer: Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR), NCT03297606, PM1 ESR-17-12831 CA209-9DL ML39800 WI233446. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
117	NCT03375242	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Safety and Efficacy of Xalkori ROS1, NCT03375242, A8081051. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375242 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
118	NCT03399487	ClinicalTrials.gov: Yonsei University: A Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement, NCT03399487, 4-2017-0240. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399487 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
119	NCT03439215	ClinicalTrials.gov: Fondazione Ricerca Traslazionale Clinical Research Technology S.r.l.: PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer, NCT03439215, FoRT 01/2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439215 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
120	NCT03546894	ClinicalTrials.gov: Millennium Pharmaceuticals, Inc. Takeda: A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors, NCT03546894, NSCLC-4001 U1111-1213-1757. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03546894 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
121	NCT03574402	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials Chinese Thoracic Oncology Group: Phase II Umbrella Study Directed by Next Generation Sequencing, NCT03574402, CTONG1702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574402 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
122	NCT03596866	ClinicalTrials.gov: Ariad Pharmaceuticals Takeda: An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Have Progressed on Crizotinib,	A1 - Patientenpopulation

		NCT03596866, Brigatinib-3001 2018-001957-29. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596866 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
123	NCT03607188	ClinicalTrials.gov: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd: A Phase I Study of Alkotinib in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT03607188, ZGALK001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03607188 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
124	NCT03620643	ClinicalTrials.gov: Royal Marsden NHS Foundation Trust Pfizer Breast Cancer Now: ROS1 Targeting With Crizotinib in Advanced E-cadherin Negative, ER Positive Lobular Breast Cancer or Diffuse Gastric Cancer Study, NCT03620643, CCR4684. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03620643 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
125	NCT03646994	ClinicalTrials.gov: Hunan Province Tumor Hospital: Real World Study on First Line Crizotinib in ROS1 Rearranged Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT03646994, CORE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03646994 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
126	NCT03647111	ClinicalTrials.gov: Hunan Province Tumor Hospital: Real World Study of First Line Crizotinib for ALK Rearranged Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT03647111, RECURE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647111 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
127	NCT03672643	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Long Term Safety Observation of Crizotinib in Chinese NSCLC Population, NCT03672643, A8081067. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03672643 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
128	NCT03680183	ClinicalTrials.gov: Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University: Clinical Pharmacokinetics of TKIs in Chinese Patients of Hepatitis B (HBV), NCT03680183, PTKI-HBV-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680183 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
129	NCT03707847	ClinicalTrials.gov: Mingzhi Zhang Zhengzhou University: Crizotinib Combined With Etoposide Capsule Followed by Auto-HSCT for Relapsed and Refractory ALK+ ALCL, NCT03707847, hnsblzlx20180821. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03707847 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

130	NCT03718117	ClinicalTrials.gov: Pfizer French College of General Hospital Pneumologists: Descriptive Observational Study ALK-2016-CPHG, NCT03718117, A8081060 ALK-2016-CPHG. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03718117 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
131	NCT03737994	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute NRG Oncology: Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT03737994, NCI-2018-02486 NRG-LU003 U10CA180868. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737994 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
132	NCT03768375	ClinicalTrials.gov: Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Xinhua Hospital SJTUSoMHHSHH: Molecularly Target Therapy With FORFIRINOX in Advanced or Recurrent Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma, NCT03768375, DLY201812. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03768375 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
133	NCT03792568	ClinicalTrials.gov: Shanghai Changzheng Hospital: ALK Inhibitor in Metastatic Colorectal Cancer With ALK Mutation, NCT03792568, AICAM. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03792568 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
134	NCT03874273	ClinicalTrials.gov: Federal Research Institute of Pediatric Hematology OaI: Study of Crizotinib in Children and Adolescents With Myofibroblastic Tumors, NCT03874273, NCPHOI-2019-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03874273 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
135	NCT03909971	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study of Lorlatinib in ALK InhibitorTreated ALKPositive NSCLC in China, NCT03909971, B7461024. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03909971 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
136	NCT03978143	ClinicalTrials.gov: Pfizer: Evaluate Taste and Relative Bioavailability of Two Microsphere Formulations of Crizotinib in Healthy Participants, NCT03978143, A8081069. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03978143 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
137	NCT04009317	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQ-B3139 Versus Crizotinib in the First Line Treatment of Subjects With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell	A1 - Patientenpopulation

		Lung Cancer (NSCLC), NCT04009317, TQ-B3139-III-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04009317 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
138	NCT04030429	ClinicalTrials.gov: National Cheng-Kung University Hospital Chi Mei Medical Hospital Kaohsiung Medical University Kaohsiung Veterans General Hospital.: Crizotinib in c-MET Mutation Metastatic/Recurrent/Persistent Endometrial Cancer, NCT04030429, B-BR-108-016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030429 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
139	NCT04056572	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQ-B3139 in Subjects With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib, NCT04056572, TQ-B3139-II-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056572 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
140	NCT04084717	ClinicalTrials.gov: University Health Network, Toronto Pfizer: Study of Crizotinib for ROS1 and MET Activated Lung Cancer, NCT04084717, 18-5607 CROME / WI235747. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084717 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
141	NCT04111705	ClinicalTrials.gov: Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique: Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer, NCT04111705, IFCT-1902. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04111705 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
142	NCT04115410	ClinicalTrials.gov: Sungkyunkwan University Ministry of Food and Drug Safety, Korea: PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study, NCT04115410, SKKU-2019-PD1ICI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115410 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
143	NCT04148066	ClinicalTrials.gov: The Netherlands Cancer Institute Roche Pharma AG: ctDNA Guided Treatment of Early Resistance to Targeted Treatment, NCT04148066, M18TAT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148066 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
144	NCT04193007	ClinicalTrials.gov: Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University: The Role of Brain Radiotherapy in Patients With Asymptomatic	A7 - Publikationstyp

		Brain Metastasis in the Era of Targeted Therapy for NSCLC, NCT04193007, Y-Q201802-009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04193007 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
145	NCT04211922	ClinicalTrials.gov: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd: Alkotinib Capsule in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Crizotinib, NCT04211922, ZGALK002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211922 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
146	NCT04283669	ClinicalTrials.gov: University of Alabama at Birmingham Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Phase 2 Clinical Trial of Crizotinib for Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannomas, NCT04283669, IRB-300003645 W81XWH-17-2-0037. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283669 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
147	NCT04292119	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital Array BioPharma Pfizer: Lorlatinib Combinations in Lung Cancer, NCT04292119, 19-629. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292119 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
148	NCT04317651	ClinicalTrials.gov: Fondazione Ricerca Traslazionale: Crizotinib in ALK Rearranged Non-small-cell Lung Cancer, NCT04317651, SPECIALK. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317651 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
149	NCT04341181	ClinicalTrials.gov: Ulrik Lassen Roche Pharma AG Pfizer GlaxoSmithKline Rigshospitalet, Denmark: ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling, NCT04341181, ProTarget. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04341181 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
150	NCT04356118	ClinicalTrials.gov: Hui Bu Hebei Medical University: Efficacy and Safety of Recombinant Human Endostatin in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis, NCT04356118, BH 005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04356118 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 – Intervention
ICTRP			
151	ACTRN12616001187437	WHO ICTRP: Melanoma Institute Australia: Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel), ACTRN12616001187437. URL: https://anzctr.org.au/	A1 - Patientenpopulation

		ACTRN12616001187437.aspx; (29/08/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	
152	ACTRN12619000844145	WHO ICTRP: Royal North Shore Hospital: Proof of concept trial alternating lorlatinib with crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer, ACTRN12619000844145. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12619000844145.aspx ; (13/06/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention
153	ChiCTR1900024662	WHO ICTRP: Department of Oncology, The Second People's Hospital of Yibin: Clinical study for thalidomide in the treatment of crizotinib-related diarrhea, ChiCTR1900024662. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=41188 ; (2019-07-20); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
154	ChiCTR2000029373	WHO ICTRP: Sun Yat-sen University Cancer Center: A prospective, single armed, phase II clinical trial for the combination of crizotinib and salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ChiCTR2000029373. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48632 ; (2020-01-26); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
155	ChiCTR2000032251	WHO ICTRP: Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College: CT-707 versus crizotinib in advanced ALK positive non-small-cell lung cancer: a multi-center, randomized, open-label, phase III study, ChiCTR2000032251. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52822 ; (2020-04-24); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
156	ChiCTR-OIC-17013276	WHO ICTRP: Shanxi Tumor Hospital: Clinical study of Apapinib Combination with Crizotinib in Patients with Non-small cell lung cancer(NSCLC) who Developed Crizotinib Acquired Resistance, ChiCTR-OIC-17013276. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22636 ; (2017-11-07); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
157	ChiCTR-OPC-16008567	WHO ICTRP: Department of Oncology, The Second Xiangya Hospital of Central South University: A study of Low-dose Decitabine plus Crizotinib in EGFR-mutation-positive advanced non-small cell lung cancer patients, ChiCTR-OPC-16008567. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14404 ; (2016-05-31); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

158	CTRI/2012/01/002323	WHO ICTRP: Pfizer Limited: A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014), CTRI/2012/01/002323. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3905 ; (06-01-2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
159	CTRI/2016/09/07291	WHO ICTRP: Novartis Healthcare Pvt Ltd: A observational study to check the effectiveness and safety of ceritinib in patients with non small cell lung cancer who are ALK positive and who have progressed to crizotinib, CTRI/2016/09/007291. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=15578 ; (19-09-2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
160	CTRI/2018/01/011325	WHO ICTRP: Pfizer Inc: PStudy with investigational drug PF-06463922 and comparator crizotinib in patients with a specific type of advanced lung cancer, CTRI/2018/01/011325. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22321 ; (15-01-2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
161	CTRI/2020/05/025147	WHO ICTRP: Armed Forces Medical Research Committee: Targeted Therapy of Advanced Biliary Tract Cancers - A Phase 2 Clinical Study, CTRI/2020/05/025147. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=43196 ; (13-05-2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
162	DRKS00006407	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: Cross-tumoral Phase 2 Clinical Trial Exploring Crizotinib (PF-02341066) in Patients With Advanced Tumors Induced by Causal Alterations of ALK and/or MET ("CREATE"), DRKS00006407. URL: http://www.drks.de/DRKS00006407 ; (02/12/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
163	DRKS00011682	WHO ICTRP: Ariad Pharmaceuticals: A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) Versus Crizotinib in Patients With ALK-positive Advanced Lung Cancer, DRKS00011682. URL: http://www.drks.de/DRKS00011682 ; (02/02/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
164	DRKS00012360	WHO ICTRP: Ruprecht-Karls University Heidelberg University Hospital Heidelberg represented in law by its commercial directorDipl.-Volksw. Irmtraut Gürkan.: Pharmacokinetic Enhancement of Crizotinib plasma concentrations with Cobicistat or Itraconazole in	A1 - Patientenpopulation

		Anaplastic Lymphoma Kinase positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients, DRKS00012360. URL: http://www.drks.de/DRKS00012360; (21/04/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	
165	EUCTR2012-003474-36	WHO ICTRP: Novartis Pharma Services AG: A clinical study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer and who have not been previously treated with crizotinib, EUCTR2012-003474-36-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36; (01/11/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention
166	EUCTR2013-001363-23	WHO ICTRP: Oslo University Hospital: MetAction: Targeted cancer therapy based on genetic changes in the individual patients metastasis, EUCTR2013-001363-23-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001363-23; (23/01/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
167	EUCTR2014-000463-40	WHO ICTRP: University of Oxford: A dose finding trial of PF-02341066 and Binimetinib in bowel cancer, EUCTR2014-000463-40-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000463-40; (20/06/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
168	EUCTR2014-004830-25	WHO ICTRP: Oslo University Hospital: Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer, EUCTR2014-004830-25-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25; (21/05/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
169	EUCTR2015-000634-29	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A Study of Alectinib versus Pemetrexed or Docetaxel in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer, EUCTR2015-000634-29-PT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29; (03/07/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
170	EUCTR2015-003447-19	WHO ICTRP: ARIAD Pharmaceuticals I: A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive Advanced Lung Cancer patients, EUCTR2015-003447-19-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19; (23/02/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

171	EUCTR2015-004398-33	WHO ICTRP: Netherlands Cancer Institute: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs, EUCTR2015-004398-33-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33; (02/12/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
172	EUCTR2015-005437-53	WHO ICTRP: Erasmus Medical Center: Study evaluating the safety and activity of the drug Crizotinib for children with malignant tumors, EUCTR2015-005437-53-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005437-53; (04/04/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
173	EUCTR2015-005437-53	WHO ICTRP: Erasmus Medical Center: Study evaluating the safety and activity of the drug Crizotinib for children with malignant tumors, EUCTR2015-005437-53-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005437-53; (31/05/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
174	EUCTR2015-005437-53	WHO ICTRP: Erasmus Medical Center: Study into the safety and activity of the drug Crizotinib for children with malignant tumors, EUCTR2015-005437-53-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005437-53; (13/02/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
175	EUCTR2015-005437-53	WHO ICTRP: Erasmus Medical Center: Study into the safety and activity of the drug Crizotinib for children with malignant tumors, EUCTR2015-005437-53-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005437-53; (07/06/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
176	EUCTR2016-003315-35	WHO ICTRP: Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017: Study with investigational drug PF-06463922 and comparator crizotinib in patients with a specific type of advanced lung cancer, EUCTR2016-003315-35-DK. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35; (24/05/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

177	EUCTR2017-000207-24	WHO ICTRP: Roche Farma S.A.U. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann-La Roche Ltd.: A Rollover Study of Alectinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer, EUCTR2017-000207-24-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000207-24; (31/03/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
178	EUCTR2017-001680-20	WHO ICTRP: Royal Marsden Hospital: Phase II study of crizotinib and Fluvestrant in lobular breast cancer or diffuse gastric cancer, EUCTR2017-001680-20-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001680-20; (21/06/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
179	EUCTR2018-001957-29	WHO ICTRP: ARIAD Pharmaceuticals I: A Phase 3 Randomized Open-label Study of Brigatinib Versus Alectinib in Advanced ALK-positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Have Progressed on Crizotinib, EUCTR2018-001957-29-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001957-29; (14/08/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention
180	EUCTR2018-004798-29	WHO ICTRP: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis: ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment, EUCTR2018-004798-29-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29; (25/07/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
181	ISRCTN38344105	WHO ICTRP: University of Birmingham: National lung matrix: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer, ISRCTN38344105. URL: http://isrctn.com/ISRCTN38344105; (10/06/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
182	JPRN-JapicCTI-111463	WHO ICTRP: Pfizer Japan Inc.: A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung, JPRN-JapicCTI-111463. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111463; (02.04.2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
183	JPRN-JapicCTI-111464	WHO ICTRP: Pfizer R&D Japan G.K: An Investigational Drug, Crizotinib (PF-02341066), Is Being Studied In Tumors, Except Non-Small Cell Lung Cancer, That Are Positive For Anaplastic Lymphoma	A1 - Patientenpopulation

		Kinase (ALK), JPRN-JapicCTI-111464. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111464; (31/03/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	
184	JPRN-JapicCTI-121820	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche L: A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients with ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer, JPRN-JapicCTI-121820. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121820; (02.04.2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
185	JPRN-JapicCTI-132316	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO. L: J-ALEX study, JPRN-JapicCTI-132316. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132316; (30/10/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
186	JPRN-jRCTs031180378	WHO ICTRP: Goto Koichi: Efficacy and safety of oral granisetron and dexamethasone for crizotinib-induced nausea and vomiting in patient with non-small cell lung cancer, JPRN-jRCTs031180378. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180378; (19/03/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
187	JPRN-UMIN000009256	WHO ICTRP: National organization Kinki-chuo chest medical center: A phase 1 study of cisplatin/pemetrexed/crizotinib followed by maintenance crizotinib in patients with stage 3B or 4 EML4-ALK positive non-small-cell lung cancer, JPRN-UMIN000009256. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010868; (05/11/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
188	JPRN-UMIN000009846	WHO ICTRP: National Cancer Center Hospital: Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of crizotinib in patients with ALK fusion gene positive NSCLC, JPRN-UMIN000009846. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010758; (31/01/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
189	JPRN-UMIN000009867	WHO ICTRP: National Cancer Center Hospital: Pharmacokinetic study of crizotinib in Japanese patients with ALK fusion gene positive Non-small cell carcinoma, JPRN-UMIN000009867. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011047; (31/01/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

190	JPRN-UMIN000010090	WHO ICTRP: Medical thoracic oncology, Cancer institute hospital, Japanese Foundation For Cancer Reseach: Phase I study of Erlotinib and Crizotinib after ALK inhibitor failure in ALK positive advanced Non-Small Cell Lung Cancer, JPRN-UMIN000010090. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000011766 ; (21/02/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
191	JPRN-UMIN000015984	WHO ICTRP: Okayama Lung Cancer Study Group: Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405), JPRN-UMIN000015984. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018474 ; (18/12/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
192	JPRN-UMIN000017997	WHO ICTRP: National Cancer Center Hospital East: Efficacy and safety of oral granisetron and dexamethasone for crizotinib-induced nausea and vomiting in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC), JPRN-UMIN000017997. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020083 ; (23/06/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
193	JPRN-UMIN000028075	WHO ICTRP: St. Marianna University School of Medicine Hospital National Center for Child Health and Development Nagoya Medical Center Kyushu University Hospital: A phase I/II study of crizotinib for recurrent or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and phase I study of this drug for recurrent or refractory neuroblastoma, JPRN-UMIN000028075. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000031711 ; (19/07/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
194	JPRN-UMIN000028605	WHO ICTRP: West Japan Oncology Group: A retrospective study for ALK positive Lung Cancer - The Clinical Benefits of Sequential Therapy using Crizotinib followed by Alectinib in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study. - (WJOG9516L), JPRN-UMIN000028605. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032727 ; (09/08/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
195	JPRN-UMIN000031623	WHO ICTRP: National Kyushu Cancer Center: Phase II Study of Crizotinib in Japanese Patients with Advanced MET exon14 skipping mutation-positive or MET high gene copy number-positive non-small cell lung cancer, JPRN-UMIN000031623. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035817; (20/03/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	
196	JPRN-UMIN000036255	WHO ICTRP: Respiratory Center MMH: The Efficacy and Safety of Alectinib in Clinical Practice ; Comparison to Crizotinib, in A Multicenter Retrospective Study, JPRN-UMIN000036255. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024872 ; (19/03/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
197	KCT0002007	WHO ICTRP: Samsung Medical Center: Genomics-Based Target Therapy for Childhood Malignancy, KCT0002007. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=6523 ; (2016-08-12); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
198	KCT0004398	WHO ICTRP: The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital: Implementation of targeted therapy during remission induction chemotherapy of de novo pediatric acute myeloid leukemia to improve rates of complete remission, KCT0004398. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14667 ; (2019-10-29); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
199	KCT0005014	WHO ICTRP: Asan Medical Center: Real-world outcome of crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer patients, KCT0005014. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16630 ; (2020-05-13); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
200	LBCTR2019121370	WHO ICTRP: Novartis Pharma Services Inc: ASCEND 4:LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib, LBCTR2019121370. URL: http://lbctr.moph.gov.lb/LBCTR/Trials/Details/1370 ; (07/01/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
201	LBCTR2019121371	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: ASCEND 5: LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib, LBCTR2019121371. URL: http://lbctr.moph.gov.lb/LBCTR/Trials/Details/1371 ; (07/01/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
202	NCT00828919	WHO ICTRP: Pfizer: Continuing Access to Axitinib (A406- AG- 013736) For Patients Previously Receiving AG 013736 In Clinical Trials, NCT00828919. URL:	A2 - Intervention

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00828919 ; (23/01/2009); [aufgerufen 08.06.2020].	
203	NCT00932451	WHO ICTRP: Pfizer: An Investigational Drug, PF-02341066, Is Being Studied In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene, NCT00932451. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00932451 ; (30/06/2009); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
204	NCT00932893	WHO ICTRP: Pfizer: An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene, NCT00932893. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00932893 ; (30/06/2009); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
205	NCT00939731	WHO ICTRP: Pfizer: Relative Drug Exposures Of Two Formulations of PF-02341066, NCT00939731. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00939731 ; (14/07/2009); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
206	NCT00939770	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: Crizotinib in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma, NCT00939770. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00939770 ; (14/07/2009); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
207	NCT00965731	WHO ICTRP: Pfizer: Erlotinib Is Being Studied With Or Without An Investigational Drug, PF-02341066, In Patients With Lung Cancer, NCT00965731. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00965731 ; (24/08/2009); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
208	NCT01082380	WHO ICTRP: Pfizer: Radiolabeled 14CPF-02341066 Study To Investigate The Absorption, Metabolism And Excretion In Healthy Male Volunteers, NCT01082380. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01082380 ; (05/03/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
209	NCT01121575	WHO ICTRP: Pfizer: A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer, NCT01121575. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121575 ; (10/05/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
210	NCT01121588	WHO ICTRP: Pfizer: An Investigational Drug, Crizotinib (PF-02341066), Is Being Studied In Tumors, Except Non-Small Cell Lung Cancer, That Are Positive For Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK),	A1 - Patientenpopulation

		NCT01121588. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121588 ; (10/05/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	
211	NCT01125904	WHO ICTRP: Pfizer: A Study To Investigate The Taste Of Crizotinib Liquid In Trained Healthy Adult Volunteers, NCT01125904. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01125904 ; (17/05/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
212	NCT01147055	WHO ICTRP: Pfizer: Estimation Of Effect Of Rifampin On Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers, NCT01147055. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147055 ; (16/06/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
213	NCT01149785	WHO ICTRP: Pfizer: Estimation Of Effect Of Ketoconazole On Pharmacokinetics Of Crizotinib In Healthy Volunteers, NCT01149785. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01149785 ; (21/06/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
214	NCT01154140	WHO ICTRP: Pfizer: A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung, NCT01154140. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01154140 ; (29/06/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
215	NCT01154218	WHO ICTRP: Pfizer: Bioequivalence And Food Effect Study Comparing The Commercial Formulation Of Crizotinib To Its Clinical Study Formulations And Commercial Formulation With Or Without Food In Healthy Volunteers, NCT01154218. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01154218 ; (29/06/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
216	NCT01168934	WHO ICTRP: Pfizer: A Phase 1 Absolute Bioavailability Study For Oral Crizotinib In Healthy Volunteers, NCT01168934. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01168934 ; (22/07/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
217	NCT01250730	WHO ICTRP: Pfizer: A Study In Japanese Healthy Male Volunteers To Investigate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of PF-02341066, NCT01250730. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01250730 ; (17/11/2010); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
218	NCT01297595	WHO ICTRP: Pfizer: Relative Bioavailability Of A Crizotinib Oral Liquid Formulation To Crizotinib Formulated Capsule, NCT01297595. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT01297595; (15/02/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	
219	NCT01300429	WHO ICTRP: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Molecular Determinants of Acquired Clinical Resistance to Crizotinib in Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the ALK Gene Locus, NCT01300429. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01300429 ; (17/02/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
220	NCT01419041	WHO ICTRP: Pfizer: A Study to Evaluate The Pharmacokinetics Of Crizotinib (PF-02341066) In Subjects With Impaired Renal Function, NCT01419041. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01419041 ; (16/08/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
221	NCT01441128	WHO ICTRP: National Cancer Institute: -02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01441128. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01441128 ; (24/09/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
222	NCT01441388	WHO ICTRP: Pfizer: A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01441388. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01441388 ; (23/09/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
223	NCT01500824	WHO ICTRP: Pfizer: A Clinical Study Testing The Safety And Efficacy Of Crizotinib In East Asian Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01500824. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01500824 ; (22/12/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
224	NCT01524926	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: CREATE: Cross-tumoral Phase 2 With Crizotinib, NCT01524926. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01524926 ; (24/01/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
225	NCT01531361	WHO ICTRP: M.D. Anderson Cancer Center: Vemurafenib With Sorafenib Tosylate or Crizotinib in Treating Patients With Advanced Malignancies With BRAF Mutations, NCT01531361. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01531361 ; (06/02/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
226	NCT01548144	WHO ICTRP: M.D. Anderson Cancer Center: Pazopanib or Pemetrexed and Crizotinib in Advanced Cancer, NCT01548144. URL: https://clinicaltrials.gov/	A2 - Intervention

		show/NCT01548144; (05/03/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	
227	NCT01549574	WHO ICTRP: Pfizer: Drug Drug Interaction Study Of Crizotinib With Esomeprazole, NCT01549574. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01549574 ; (25/02/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
228	NCT01576406	WHO ICTRP: Pfizer: Hepatic Impairment Study For Crizotinib In Advanced Cancer Patients, NCT01576406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01576406 ; (30/03/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
229	NCT01579994	WHO ICTRP: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Crizotinib and Ganetespib (STA-9090) in ALK Positive Lung Cancers, NCT01579994. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579994 ; (16/04/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
230	NCT01588028	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01588028. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01588028 ; (26/04/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
231	NCT01597258	WHO ICTRP: Pfizer: Safety And Efficacy Of Crizotinib (Regulatory Post Marketing Commitment Plan), NCT01597258. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597258 ; (10/05/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
232	NCT01606878	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma, NCT01606878. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01606878 ; (24/05/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
233	NCT01637597	WHO ICTRP: National Taiwan University Hospital: Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation, NCT01637597. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01637597 ; (28/06/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
234	NCT01639001	WHO ICTRP: Pfizer: A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients, NCT01639001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639001 ; (10/07/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

235	NCT01644773	WHO ICTRP: St. Jude Children's Research Hospital: Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG), NCT01644773. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644773 ; (17/07/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
236	NCT01685060	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib, NCT01685060. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060 ; (04/09/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
237	NCT01685138	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer, NCT01685138. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138 ; (04/09/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
238	NCT01712217	WHO ICTRP: Astex Pharmaceuticals: A Study of AT13387 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Crizotinib, NCT01712217. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01712217 ; (11/10/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
239	NCT01744652	WHO ICTRP: M.D. Anderson Cancer Center: Dasatinib and Crizotinib in Advanced Cancer, NCT01744652. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01744652 ; (05/12/2012); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
240	NCT01801111	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study of Alectinib (RO5424802) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Mutation and Failed Crizotinib Treatment, NCT01801111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801111 ; (20/02/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
241	NCT01822496	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer, NCT01822496. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822496 ; (01/04/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
242	NCT01828112	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib, NCT01828112. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01828112 ; (02/04/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

243	NCT01970865	WHO ICTRP: Pfizer: A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations, NCT01970865. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01970865 ; (16/10/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
244	NCT01979536	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma, NCT01979536. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979536 ; (04/11/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
245	NCT01998126	WHO ICTRP: University of Utah: Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer, NCT01998126. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126 ; (11/07/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
246	NCT01999972	WHO ICTRP: Pfizer: A Phase 1b Study Of Axitinib In Combination With Crizotinib In Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01999972. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999972 ; (26/11/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
247	NCT02006277	WHO ICTRP: Pfizer: A Study To Taste Three New Types Of Crizotinib Formulation In Comparison Of An Oral Solution And To Measure The Amount Of Crizotinib In The Body After These Formulations Are Orally Given, Relative To Capsule Formulation, NCT02006277. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02006277 ; (05/12/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
248	NCT02040870	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib, NCT02040870. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02040870 ; (17/01/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
249	NCT02041468	WHO ICTRP: Jewish General Hospital: Study to Evaluate Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients, NCT02041468. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02041468 ; (20/12/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
250	NCT02074878	WHO ICTRP: Mothaffar Rimawi: CRIZENT: Crizotinib and Sunitinib in Metastatic Breast Cancer, NCT02074878. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02074878 ; (17/12/2013); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

251	NCT02075840	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants, NCT02075840. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02075840 ; (27/02/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
252	NCT02094573	WHO ICTRP: Ariad Pharmaceuticals: A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib, NCT02094573. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094573 ; (18/03/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
253	NCT02134912	WHO ICTRP: Southwest Oncology Group: S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib, NCT02134912. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134912 ; (07/05/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
254	NCT02194738	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial), NCT02194738. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194738 ; (16/07/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
255	NCT02201992	WHO ICTRP: ECOG-ACRIN Cancer Research Group: Crizotinib in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Removed by Surgery and ALK Fusion Mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial), NCT02201992. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02201992 ; (21/07/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
256	NCT02207504	WHO ICTRP: Dana-Farber Cancer Institute: Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, NCT02207504. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207504 ; (30/07/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
257	NCT02223819	WHO ICTRP: Columbia University: Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy, NCT02223819. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02223819 ; (20/08/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
258	NCT02228421	WHO ICTRP: PeriPharm: Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients,	A1 - Patientenpopulation

		NCT02228421. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228421 ; (27/08/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	
259	NCT02270034	WHO ICTRP: Grupo Español de Investigación en Neurooncología: Study to Evaluate Safety and Activity of Crizotinib With Temozolomide and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma, NCT02270034. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02270034 ; (14/10/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
260	NCT02277457	WHO ICTRP: University of Michigan Cancer Center: Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations, NCT02277457. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277457 ; (24/10/2014); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
261	NCT02419287	WHO ICTRP: University of Milano Bicocca: Pilot Study of Crizotinib in Relapsed ALK+ Lymphomas, NCT02419287. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419287 ; (03/04/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
262	NCT02435108	WHO ICTRP: Samsung Medical Center: A Pilot Study of Crizotinib in Patients With c-MET Positive Gastric Adenocarcinoma as a Third-line Chemotherapy, NCT02435108. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435108 ; (15/01/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
263	NCT02465060	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial), NCT02465060. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060 ; (03/06/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
264	NCT02473497	WHO ICTRP: Pfizer: Crizotinib (Xalkori) Expanded Access Protocol For The Treatment Of Adult Or Pediatric Patients, NCT02473497. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02473497 ; (12/06/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
265	NCT02487316	WHO ICTRP: Jun Zhu: A Study of Treatment ALK(+) Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma With Crizotinib, NCT02487316. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02487316 ; (30/06/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
266	NCT02511184	WHO ICTRP: Pfizer: Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients, NCT02511184. URL: https://clinicaltrials.gov	A1 - Patientenpopulation

		/show/NCT02511184; (22/07/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	
267	NCT02574078	WHO ICTRP: Bristol-Myers Squibb: A Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT02574078. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02574078 ; (09/10/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
268	NCT02584634	WHO ICTRP: Pfizer: Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Avelumab In Combination With Either Crizotinib Or PF-06463922 In Patients With NSCLC. (Javelin Lung 101), NCT02584634. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584634 ; (21/10/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
269	NCT02612194	WHO ICTRP: Earle Burgess: LCI-GU-URO-CRI-001: Crizotinib in Patients With c-MET or RON-Positive Metastatic Urothelial Cancer, NCT02612194. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02612194 ; (19/11/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
270	NCT02638428	WHO ICTRP: Samsung Medical Center: Genomics-Based Target Therapy for Children With Relapsed or Refractory Malignancy, NCT02638428. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02638428 ; (29/11/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
271	NCT02679170	WHO ICTRP: Pfizer: Prospective Observational Study To Identify Patients With Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) And ALK Translocation And To Establish Their Therapeutic Management (IDEALK), NCT02679170. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02679170 ; (05/02/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
272	NCT02693535	WHO ICTRP: American Society of Clinical Oncology: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer, NCT02693535. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693535 ; (11/02/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
273	NCT02761057	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Savolitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer, NCT02761057. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02761057 ; (02/05/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

274	NCT02767804	WHO ICTRP: Xcovery Holding Company, LLC: eXalt3: Study Comparing X-396 (Ensartinib) to Crizotinib in ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients, NCT02767804. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02767804 ; (30/04/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
275	NCT02824094	WHO ICTRP: Pfizer: Crizotinib Expanded Access Protocol For ROS1 Positive NSCLC, NCT02824094. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824094 ; (30/06/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A4 - Endpunkte
276	NCT02836847	WHO ICTRP: Shanghai Jiao Tong University School of Medicine: Molecularly Target Therapy With GEMOX in Advanced or Recurrent Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma, NCT02836847. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02836847 ; (13/07/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
277	NCT02838420	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT02838420. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02838420 ; (18/07/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
278	NCT02946359	WHO ICTRP: Chinese PLA General Hospital: A+C in Metastatic Lung Adenocarcinoma Cancer, NCT02946359. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02946359 ; (24/10/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
279	NCT03052608	WHO ICTRP: Pfizer: A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC, NCT03052608. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052608 ; (20/01/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
280	NCT03085186	WHO ICTRP: Jean M. Tersak, M.D.: Treatment With Crizotinib Single Patient Expanded Access IND 134375, NCT03085186. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085186 ; (14/03/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
281	NCT03088930	WHO ICTRP: University of Colorado D: Evaluating Crizotinib in the Neoadjuvant Setting in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, NCT03088930. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088930 ; (17/03/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

282	NCT03126916	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: Iobenguane I-131 or Crizotinib and Standard Therapy in Treating Younger Patients With Newly-Diagnosed High-Risk Neuroblastoma or Ganglioneuroblastoma, NCT03126916. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126916 ; (17/04/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
283	NCT03137134	WHO ICTRP: Pfizer: A Study to Evaluate the Effects of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Crizotinib in a Coated Microsphere Formulation, NCT03137134. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03137134 ; (26/04/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
284	NCT03194893	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: A Roll Over Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer, NCT03194893. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03194893 ; (20/06/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
285	NCT03215693	WHO ICTRP: Betta Pharmaceuticals Co.,Ltd.: X-396 Capsule in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Crizotinib, NCT03215693. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215693 ; (11/07/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
286	NCT03297606	WHO ICTRP: Canadian Cancer Trials Group: Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR), NCT03297606. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297606 ; (27/09/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
287	NCT03375242	WHO ICTRP: Pfizer: Safety and Efficacy of Xalkori ROS1, NCT03375242. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375242 ; (12/12/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
288	NCT03439215	WHO ICTRP: Fondazione Ricerca Traslazionale: PF-06463922 for Crizotinib Pretreated ROS1 Positive Non-small-cell Lung Cancer, NCT03439215. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439215 ; (01/02/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
289	NCT03574402	WHO ICTRP: Guangdong Association of Clinical Trials: Phase II Umbrella Study Directed by Next Generation Sequencing, NCT03574402. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03574402 ; (20/06/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
290	NCT03596866	WHO ICTRP: Ariad Pharmaceuticals: An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)	A1 - Patientenpopulation

		Participants Who Have Progressed on Crizotinib, NCT03596866. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596866 ; (13/07/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	
291	NCT03607188	WHO ICTRP: Suzhou Zolgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd: A Phase I Study of Alkotinib in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT03607188. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03607188 ; (23/07/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
292	NCT03620643	WHO ICTRP: Royal Marsden NHS Foundation Trust: ROS1 Targeting With Crizotinib in Advanced E-cadherin Negative, ER Positive Lobular Breast Cancer or Diffuse Gastric Cancer Study, NCT03620643. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03620643 ; (04/05/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
293	NCT03646994	WHO ICTRP: Hunan Province Tumor Hospital: Real World Study on First Line Crizotinib in ROS1 Rearranged Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT03646994. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03646994 ; (23/08/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
294	NCT03647111	WHO ICTRP: Hunan Province Tumor Hospital: Real World Study of First Line Crizotinib for ALK Rearranged Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT03647111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03647111 ; (23/08/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
295	NCT03672643	WHO ICTRP: Pfizer: Long Term Safety Observation of Crizotinib in Chinese NSCLC Population, NCT03672643. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03672643 ; (19/07/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
296	NCT03718117	WHO ICTRP: Pfizer: Descriptive Observational Study ALK-2016-CPHG, NCT03718117. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03718117 ; (05/03/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
297	NCT03737994	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT03737994. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737994 ; (09/11/2018); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
298	NCT03874273	WHO ICTRP: Federal Research Institute of Pediatric Hematology OaI: Study of Crizotinib in Children and Adolescents With Myofibroblastic Tumors,	A1 - Patientenpopulation

		NCT03874273. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03874273 ; (12/03/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	
299	NCT03978143	WHO ICTRP: Pfizer: Evaluate Taste and Relative Bioavailability of Two Microsphere Formulations of Crizotinib in Healthy Participants, NCT03978143. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03978143 ; (05/06/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
300	NCT04009317	WHO ICTRP: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQ-B3139 Versus Crizotinib in the First Line Treatment of Subjects With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT04009317. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04009317 ; (02/07/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
301	NCT04030429	WHO ICTRP: National Cheng-Kung University Hospital: Crizotinib in c-MET Mutation Metastatic/Recurrent/Persistent Endometrial Cancer, NCT04030429. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030429 ; (24/05/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
302	NCT04056572	WHO ICTRP: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQ-B3139 in Subjects With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib, NCT04056572. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056572 ; (12/08/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
303	NCT04084717	WHO ICTRP: University Health Network, Toronto: Study of Crizotinib for ROS1 and MET Activated Lung Cancer, NCT04084717. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04084717 ; (08/09/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A7 - Publikationstyp
304	NCT04211922	WHO ICTRP: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd: Alkotinib Capsule in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Crizotinib, NCT04211922. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211922 ; (23/12/2019); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
305	NCT04283669	WHO ICTRP: University of Alabama at Birmingham: Phase 2 Clinical Trial of Crizotinib for Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannomas, NCT04283669. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283669 ; (22/02/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
306	NCT04292119	WHO ICTRP: Massachusetts General Hospital: Lorlatinib Combinations in Lung Cancer,	A2 - Intervention

		NCT04292119. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292119 ; (26/02/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	
307	NCT04317651	WHO ICTRP: Fondazione Ricerca Traslazionale: Crizotinib in ALK Rearranged Non-small-cell Lung Cancer, NCT04317651. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04317651 ; (19/03/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
308	NCT04341181	WHO ICTRP: Ulrik Lassen: ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling, NCT04341181. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04341181 ; (08/04/2020); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
309	NTR5584	WHO ICTRP: University Medical Center Erasmus Medical Center Rotterdam The Netherlands: A phase IB study of crizotinib in pediatric malignancies, NTR5584. URL: https://trialregister.nl/trial/4171 ; (06/01/2016); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
310	PER-001-17	WHO ICTRP: Xcovery Holding Company, LLC,: XALT3: PHASE 3 RANDOMIZED STUDY COMPARING X-396 TO CRIZOTINIB IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS, PER-001-17. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=001-17 ; (20/04/2017); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
311	PER-011-11	WHO ICTRP: PFIZER S.A.,: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS, PER-011-11. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=011-11 ; (17/05/2011); [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
312	PER-064-14	WHO ICTRP: F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,: RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE−POSITIVE ADVANCED NON−SMALL CELL LUNG CANCER, PER-064-14. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/	A1 - Patientenpopulation

		rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=064-14; (20/03/2015); [aufgerufen 08.06.2020].	
EU-CTR			
313	2009-012504-13	EudraCT: Pfizer Inc 235 East 42nd Street, New York, NY10017: PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAP, 2009-012504-13, A8081005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
314	2009-012595-27	EudraCT: Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (, 2009-012595-27, A8081007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
315	2010-021336-33	EudraCT: Pfizer Inc 235 East 42nd Street, New York, NY10017 US: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF, 2010-021336-33, A8081014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
316	2010-022978-14	EudraCT: Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017: PHASE 1B OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY AND CLINICAL ACTIVITY OF CRIZOTINIB (PF-02341066) IN TUMORS WITH GENETIC EVENTS INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS, 2010-022978-14, A8081013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022978-14 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
317	2011-001988-52	EudraCT: EORTC: Cross-tumoral Phase 2 clinical trial exploring Crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumours induced by causal alterations of either ALK or MET, 2011-001988-52, 90101. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001988-52 ; [aufgerufen 08.06.2020].	
318	2011-002347-10	EudraCT: Eisai Inc.: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous, 2011-002347-10, E7080-703. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
319	2012-001440-22	EudraCT: A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS), 2012-001440-22, LIVONCO2012/001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
320	2012-001575-37	EudraCT: Astex Pharmaceuticals I: A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone and in Combination with Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), 2012-001575-37, AT13387-05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001575-37 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
321	2012-003432-24	EudraCT: Novartis Farmaceutica S.A.: A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib, 2012-003432-24, CLDK378A2201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
322	2012-003474-36	EudraCT: NOVARTIS FARMA: A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer, 2012-003474-36, CLDK378A2203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
323	2012-004391-19	EudraCT: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer, 2012-004391-19, 3475-010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/	A1 - Patientenpopulation

		search?query=eudract_number:2012-004391-19; [aufgerufen 08.06.2020].	
324	2012-004455-36	EudraCT: F.Hoffmann-La Roche Ltd: AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT, 2012-004455-36, NP28673. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
325	2012-004524-38	EudraCT: IFCT: Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer, 2012-004524-38, IFCT-1103. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
326	2012-004743-68	EudraCT: Puma Biotechnology I: A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temeirosolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations, 2012-004743-68, PUMA-NER-4201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
327	2012-005637-36	EudraCT: Novartis Pharma Services AG: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have, 2012-005637-36, CLDK378A2303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
328	2013-000319-26	EudraCT: Novartis Pharma Services AG: A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-s, 2013-000319-26, CLDK378A2301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
329	2013-001363-23	EudraCT: Oslo University Hospital: N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy, 2013-001363-23, MetAction. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp

		ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001363-23; [aufgerufen 08.06.2020].	
330	2013-002134-21	EudraCT: ARIAD Pharmaceuticals I: A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib, 2013-002134-21, AP26113-13-201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002134-21 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
331	2013-002620-17	EudraCT: Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017: Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations, 2013-002620-17, B7461001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002620-17 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
332	2013-004133-33	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER, 2013-004133-33, BO28984. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
333	2013-004698-29	EudraCT: Threshold Pharmaceuticals I: A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for, 2013-004698-29, TH-CR-415. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
334	2014-000463-40	EudraCT: University of Oxford: A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor Crizotinib in RAS Mutant and RAS Wild Type(with aberrant c-MET) Colorectal Cancer, 2014-000463-40, OCTO_049. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000463-40 ; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
335	2014-000578-20	EudraCT: Novartis Farmacéutica, S.A.: A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to, 2014-000578-20, CLDK378A2205. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20; [aufgerufen 08.06.2020].	
336	2014-000814-73	EudraCT: University of Birmingham: National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer, 2014-000814-73, RG_14-072. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A7 - Publikationstyp
337	2014-001237-83	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR, 2014-001237-83, BO29389. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
338	2014-001326-15	EudraCT: Ignyta Inc.: A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter, 2014-001326-15, RDX-101-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
339	2014-003206-32	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOT, 2014-003206-32, GO29537. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
340	2014-003207-30	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXE, 2014-003207-30, GO29436. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2014-003207-30; [aufgerufen 08.06.2020].	
341	2014-003208-59	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION, 2014-003208-59, GO29437. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
342	2014-004095-31	EudraCT: Freistaat Bayer respresented by University of Regensburg represented by Kaufmännischer Direktor: A prospective phase II, randomized multi-center trial of a combined modularized treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab in patients with squ, 2014-004095-31, ModuLung. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
343	2014-004830-25	EudraCT: Oslo University Hospital: Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer, 2014-004830-25, KIT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
344	2014-005341-44	EudraCT: Medical University of Graz: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma, 2014-005341-44, ICT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
345	2015-000634-29	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd: RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREAT, 2015-000634-29, MO29750. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation

346	2015-000907-19	EudraCT: University Medical Center Groningen: MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic solid tumors after or during investigational imaging, 2015-000907-19, ML29755. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
347	2015-001879-43	EudraCT: Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017: A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa, 2015-001879-43, B9991005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
348	2015-002093-20	EudraCT: Eli Lilly and Company: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of a Novel Transforming Growth Factor-beta Receptor I Kinase Inhibitor (Galunisertib) Administered i, 2015-002093-20, H9H-MC-JBEF. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002093-20; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
349	2015-003385-84	EudraCT: F. Hoffman-La Roche Ltf: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA, 2015-003385-84, GO40782(RXDX-101-02). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
350	2015-003447-19	EudraCT: ARIAD Pharmaceuticals I: A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer, 2015-003447-19, AP26113-13-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003447-19; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
351	2015-004147-40	EudraCT: Xcovery Holdings Inc.: Phase 3, Randomized Study Comparing Ensartinib to Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients, 2015-004147-40, X396-CLI-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2015-004147-40; [aufgerufen 08.06.2020].	
352	2015-004398-33	EudraCT: Netherlands Cancer Institute: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A, 2015-004398-33, M15DRU. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
353	2015-005437-53	EudraCT: Erasmus Medical Center: A phase 1B of crizotinib either in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies Study ITCC 053, 2015-005437-53, ITCC053. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005437-53; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
354	2016-003315-35	EudraCT: Pfizer Inc.; A Phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung, 2016-003315-35, B7461006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003315-35; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
355	2016-003616-13	EudraCT: Turning Point Therapeutics, Inc.: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK., 2016-003616-13, TPX-0005-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
356	2016-003924-22	EudraCT: ROCHE SAS: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE-ARM, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN PATIENTS WITH ALK-REARRANGED NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER DISEASE PROGRESSION ON PRIOR A, 2016-003924-22, ML39349. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003924-22; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
357	2017-000207-24	EudraCT: Roche Farma S.A.U. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann-La Roche Ltd.: A MULTICENTER, INTERNATIONAL, ROLLOVER STUDY OF ALECTINIB IN PATIENTS	A1 - Patientenpopulation

		WITH ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK)-POSITIVE OR REARRANGED DURING TRANSFECTION (RET)-POSITIVE CANCER, 2017-000207-24, BO39694. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000207-24; [aufgerufen 08.06.2020].	
358	2017-001409-34	EudraCT: F. Hoffman-La Roche Ltd.: A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL C, 2017-001409-34, MO39171. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
359	2017-001680-20	EudraCT: Royal Marsden Hospital: Phase II study of ROS1 targeting with crizotinib in advanced E-cadherin negative, ER positive lobular breast cancer or diffuse gastric cancer, 2017-001680-20, CCR4684. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001680-20; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
360	2018-000635-27	EudraCT: ARIAD Pharmaceuticals I: Brigatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib, 2018-000635-27, 2002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000635-27; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
361	2018-001456-34	EudraCT: CytomX Therapeutics I: A Phase 1-2, First-in-Human Study of CX-2029 in Adults with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors or Diffuse Large B-cell Lymphomas, 2018-001456-34, CTMX-M-2029-001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34; [aufgerufen 08.06.2020].	A2 - Intervention
362	2018-001957-29	EudraCT: ARIAD Pharmaceuticals I: A Phase 3 Randomized Open-label Study of Brigatinib (ALUNBRIGTM) Versus Alectinib (ALECENSA®) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive on-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Have Progressed, 2018-001957-29, Brigatinib-3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/	A1 - Patientenpopulation

		search?query=eudract_number:2018-001957-29; [aufgerufen 08.06.2020].	
363	2018-004798-29	EudraCT: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis: Track and treat in NSCLC (TATIN) – ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC, 2018-004798-29, M18TAT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention
364	2019-000727-41	EudraCT: Centre François Baclesse: A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (□ Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGF, 2019-000727-41, GFPC062018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention
365	2019-001238-32	EudraCT: National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation: Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors, 2019-001238-32, ADVL1622. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention
366	2019-001316-38	EudraCT: Department of Oncology, Herlev University Hospital: A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma, 2019-001316-38, UR1909. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation
367	2019-003296-19	EudraCT: Affimed GmbH: A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers, 2019-003296-19, AFM24-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19; [aufgerufen 08.06.2020].	A1 - Patientenpopulation/ A2 - Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STARTRK-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	<p>Durch Genumlagerungen in einem der drei NTRK (1/2/3) -Gene oder des ROS1-Gens entstehen onkogene Fusionsproteine mit ständig aktiven Kinasedomänen, welche das Tumorstadium bedingen. Sie stellen somit die Treibermutation des Tumors dar. NTRK-fusionspositive solide Tumore wurden bisher in mehr als 20 verschiedenen Lokalisationen nachgewiesen. ROS1-Fusionsproteine wurden unter anderem in NSCLC nachgewiesen.</p> <p>Entrectinib ist ein potenter Inhibitor der Tyrosinkinase TRKA (codiert durch das Gen NTRK1), TRKB (codiert durch das Gen NTRK2), TRKC (codiert durch das Gen NTRK3) und ROS1 (codiert durch das Gen ROS1). Die Studie STARTRK-2 wird durchgeführt um die Wirksamkeit in Patienten mit NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren und ROS1-positivem NSCLC zu zeigen. Aufgrund der Seltenheit der Fusionsproteine (Prävalenz von NTRK 0,2 - 0,4 % und von ROS1 2 % der NSCLC-Population) musste die Studie nach dem Basket-Design durchgeführt werden.</p>
Methoden		
3	Probanden / Patienten	
3a	<ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (Sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (Sampling Method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumors, welcher eine NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung aufweist, die zur Expression eines Fusionsproteins mit einer funktionellen TRKA/B/C-, ROS1- oder ALK-Kinasedomäne führt. Weitere Treibermutationen wie EGFR oder KRAS, bestimmt durch die Foundation Medicine Inc. oder eine andere Nukleinsäure-basierte Testmethode, dürfen nicht vorliegen. Dies sind Patienten, für die keine effektive Alternativtherapie existiert oder die für eine Standardtherapie nicht geeignet oder intolerant sind. Der Nachweis der Genumlagerungen und Treibermutationen erfolgt durch die Foundation Medicine Inc., lokale CLIA-zertifizierte oder äquivalent akkreditierte Labore.</p> <p>Hinweis: Patienten mit diagnostiziertem anaplastisch-großzelligem Lymphom, die</p>

		<p>eine der genannten Genumlagerung aufwiesen, können in STARTRK-2 eingeschlossen werden, wenn sie alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.</p> <p>2. Für Patienten, die mittels lokaler molekularer Testung eingeschlossen werden, wird archiviertes (sofern verfügbar) oder frisches (außer medizinisch kontraindiziert) Tumormaterial benötigt. Dieses wird nach Studieneinschluss zur unabhängigen molekularen Diagnostik an die Foundation Medicine Inc. gesendet.</p> <p>3. Vorhandensein messbarer Tumorläsion/en nach RECIST-Kriterien (Version 1.1, v1.1) Patienten mit nicht-messbarer Läsion/en nach RECIST-Kriterien (Version 1.1, v1.1) (aber klinisch beurteilbarer Erkrankung) können in den Arm "Nicht-auswertbar für primären Endpunkt" eingeschlossen werden. Dieser Arm wird hauptsächlich zur Bewertung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik und anderer sekundärer Endpunkte herangezogen.</p> <p>4. Patienten mit asymptomatischer oder vorbehandelter und kontrollierter ZNS-Beteiligung, einschließlich Patienten mit leptomeningealer Karzinomatose, können in die Studie eingeschlossen werden. Die Gabe einer Anfallsprophylaxe/Antikonvulsiva-Therapie ist erlaubt sofern die Patienten keine Enzym-induzierenden Antiepileptika einnehmen. Bei Patienten, die mit Enzym-induzierenden Antiepileptika vorbehandelt sind, müssen diese mindestens 2 Wochen vor Beginn der Therapie mit Entrectinib abgesetzt werden. Wenn Patienten eine anti-convulsive Therapie benötigen, kann ein nicht-Enzym-induzierendes Antiepileptikum verwendet werden. Erlaubte Antiepileptika sind dem Studienprotokoll zu entnehmen. Moderate CYP450-Induktoren, wie Dexamethason oder andere Glukokortikoide, können nach Ermessen des Prüfarztes verwendet werden. Die Dosis einer benötigten Kortikosteroidtherapie muss zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit Entrectinib stabil oder reduziert worden sein.</p> <p>5. Vorangehende Krebstherapien sind erlaubt. Patienten, die an anderen soliden Tumoren als NSCLC erkrankten, dürfen nicht mit zugelassenen oder in klinischer Erprobung befindlichen TRK-, ROS1- oder ALK-Inhibitoren vorbehandelt werden. Bei NSCLC-Patienten ist dies erlaubt. Mit Crizotinib vorbehandelte ALK- und ROS1-positive Patienten dürfen nur in</p>
--	--	--

		<p>STARTRK-2 eingeschlossen werden, wenn der radiologisch-gesicherte Progress ausschließlich im ZNS lokalisiert ist. Der Arm mit ALK-positiven NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und einen Progress bei Studieneinschluss nur im ZNS aufweisen, wurde geschlossen.</p> <p>6. Zwischen vorangehender Chemotherapie oder einer zielgerichteten Therapie und Beginn der Therapie mit Entrectinib müssen mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, vergangen sein. Nach vorangehender zielgerichteter Therapie dürfen keine Zeichen von „Tumor flare“ oder einer beschleunigten Progression nach Abbruch der zielgerichteten Therapie erkennbar sein.</p> <p>7. Nach einer Antikörper-basierten Therapie müssen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Entrectinib vergangen sein.</p> <p>8. Nach einer vorangegangenen Strahlentherapie müssen mindestens 14 Tage vergangen sein. Zwischen einer Bestrahlung des Gehirns und dem Beginn der Therapie mit Entrectinib müssen ebenfalls mindestens 14 Tage liegen. Eine stereotaktische Radiochirurgie muss mindestens 7 Tage zurückliegen.</p> <p>9. Alter ≥ 18 Jahre.</p> <p>10. ECOG Performance Status ≤ 2 und eine Lebenserwartung von mindestens 4 Wochen</p> <p>11. Adäquate Leberfunktion gemäß folgender Kriterien: Aspartat- (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3.0 des oberen Normalbereichs; ≤ 5.0 des oberen Normalbereichs, wenn Lebermetastasen vorliegen Serumbilirubin ≤ 2.0 des oberen Normalbereichs; Patienten mit Gilbert Syndrom und/oder isolierter Erhöhung des indirekten Bilirubins sind geeignet.</p> <p>12. Frauen in gebärfähigem Alter müssen beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest nachweisen, dürfen nicht stillen oder während der Studie schwanger werden. Frauen werden als gebärfähig angesehen, sofern sie keine dauerhafte Kontrazeption anwenden oder in der Menopause (mindestens 12 Monate ohne Periode unter Ausschluss anderer medizinischer Gründe) sind.</p>
--	--	---

		<p>13. Fähigkeit Kapseln mit Entrectinib zu schlucken ohne diese zu öffnen oder zu zerkleinern.</p> <p>14. Bereitschaft geplante Visiten, Behandlungsplan, Laboruntersuchungen und andere Untersuchungen durchzuführen zu lassen.</p> <p>15. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung, aus der hervorgeht, dass der Patient (oder ein gesetzlich zulässiger Vertreter) vor Beginn der Entrectinib-Behandlung über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllen, werden aus STARTRK-2 ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuelle Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie. 2. Vortherapie mit einem zugelassenen oder in klinischer Prüfung befindlichem TRK-, ROS1- oder ALK-Inhibitor. <p>Hinweis: Eine Vortherapie mit Crizotinib ist nur bei NSCLC-Patienten mit ALK- oder ROS1-Genumlagerung erlaubt, sofern bei den Patienten ein radiologisch-gesicherter Progress ausschließlich im ZNS nachgewiesen wurde. Wurden diese Patienten mit anderen ALK- oder ROS1-Inhibitoren vorbehandelt, können sie nicht eingeschlossen werden.</p> <p>Hinweis: Der ALK-Basket mit NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und bei denen ein alleiniger ZNS-Progress festgestellt wurde, wurde geschlossen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Vorherige Krebserkrankung, die die Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit im Hinblick auf die Einschlussbedingende Tumorlokalisation, behindern würde. Hinweis: Patienten mit zwei primären Tumoren können in den "Nicht-auswertbar für primären Endpunkt"-Arm eingeschlossen werden, sofern mindestens einer der Tumore eine NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung gemäß Einschlusskriterium 1 aufweist. 4. Unvollständige Genesung von einer Operation, welche die Beurteilung von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib beeinträchtigen würde. 5. Jeglicher Zustand während der letzten 3 Monate, der die Beurteilung von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib beeinflussen könnte:
--	--	--

		<p>Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Koronararterien-/peripherer arterieller Bypass, symptomatische Herzinsuffizienz, cerebrovaskulärer Infarkt oder transiente ischämische Attacke, Schlaganfall, symptomatische Bradykardie oder unkontrollierte Arrhythmien mit der Indikation zur medikamentösen Intervention.</p> <p>6. Krankengeschichte eines nicht-pharmakologisch induziertem verlängertem QTc-Intervals.</p> <p>7. Krankengeschichte mit weiteren Risikofaktoren für Torsade de pointes.</p> <p>8. Periphere sensorische Neuropathie \geq Grad 2.</p> <p>9. Bekannte aktive Infektionen, die die Beurteilung von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib beeinflussen könnten.</p> <p>10. Aktive gastrointestinale Erkrankungen oder andere Malabsorptionsstörungen, welche die Absorption von Entrectinib beeinflussen würden.</p> <p>11. Bekannte interstitielle Lungenerkrankungen, interstitielle Fibrose oder Krankengeschichte einer Tyrosinkinaseinhibitor-induzierten Pneumonitis. Hinweis: Strahlen-induzierte Erkrankungen zählen nicht zu diesem Ausschlusskriterium.</p> <p>12. Andere schwerwiegende akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustände oder Abweichungen in Laborparametern, die das Risiko einer Studienteilnahme oder das Risiko der Einnahme der Studienmedikation erhöhen oder die Beurteilung der Studiendaten beeinflussen könnten und welche nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten als ungeeignet für die Studie einstufen würden oder welche laut Prüfarzt und/oder Sponsor die Studienziele gefährden würden.</p> <p>Rekrutierung:</p> <p>Der Einschluss in STARTRK-2 erfolgt in zwei Stufen mit zwei getrennten Einverständniserklärungen: Zunächst willigen alle Patienten in die lokale molekulare Testung (lokale Einverständniserklärung gemäß der üblichen Praxis der Einrichtung) oder in die Testung durch die Foundation Medicine Inc. (molekulare Einverständniserklärung) ein. Nur Patienten mit Tumoren in denen NTRK1/2/3-, ROS1-, oder ALK-</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Genumlagerungen nachgewiesen werden, willigen in Stufe zwei in das Screening für die klinische Studie ein (Einverständniserklärung klinische Studie). Die beiden Einverständniserklärungen sind unabhängig voneinander.</p> <p>Die Rekrutierung erfolgt in den Studienzentren auf Basis der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</p> <p>Die Studie findet in > 150 Zentren in 15 Ländern weltweit statt (Australien, Belgien, Frankreich Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich, USA).</p>
4	Intervention	
4a	<p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Studiendauer:</p> <p>Einschluss des ersten Patienten: 19.11.2015</p> <p>Zum Datenschnitt NDA (ECOD 30.11.2017/CCOD 31.05.2018) lagen die Daten der Patienten vor, die bis November 2017 in STARTRK-2 eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Studie rekrutiert weiter.</p> <p>Arzneimittelverabreichung und Zeitspanne der Verabreichung</p> <p>Entrectinib wird als 200 mg Kapseln zur Verfügung gestellt. Diese werden vom Patienten selbst zu Hause eingenommen (außer an den Tagen mit klinischer Visite, siehe unten). Es werden fortlaufend in wiederholenden 4-Wochen-Zyklen täglich 600 mg pro Tag in Form von drei Kapseln mit jeweils 200 mg eingenommen. Entrectinib sollte täglich um die gleiche Uhrzeit eingenommen werden.</p> <p>Patienten, bei denen Fatigue, Übelkeit oder andere leichte Verträglichkeitsprobleme auftreten, wird eine Einnahme zur Abendzeit empfohlen. Weitere spezifische Hinweise zur Dosierung sind im „Pharmacy Manual“ enthalten, wie dass die Einnahme von Entrectinib 30 Minuten nach einer vollständigen Mahlzeit erfolgen sollte.</p> <p>An Tag 1 mit klinischer Visite wird Entrectinib entsprechend den Angaben der Studienschwester bzw. des Prüfarztes nach den Untersuchungen verabreicht, die vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme der Dosis stattfinden sollen. An Tag 15 und anderen klinischen Visiten, wie zur Erhebung des Tumorstatus, wird Entrectinib vom Patienten entsprechend seiner persönlichen Routine eingenommen.</p> <p>Sollte die Einnahme einer Dosis vergessen werden, kann diese innerhalb eines 12-stündigen Fensters nachgeholt werden. Die Dosis am folgenden Tag soll unverändert eingenommen werden. Dies gilt auch für erbrochene Dosen.</p> <p>Patienten können die Behandlung mit Entrectinib auch nach einem BICR-bestätigtem Progress weiterführen, sofern der Patient nach Meinung des Prüfarztes weiter von der Behandlung profitiert und der Sponsor einverstanden ist.</p> <p>Compliance</p> <p>Zu jeder klinischen Visite werden die Patienten gebeten nicht benötigte Studienmedikation zurückzugeben.</p> <p>Compliance ist definiert als die Anzahl an eingenommenen Kapseln pro Anzahl erwartete Kapseln und wird als Prozentwert erhoben. Das verantwortliche Klinikpersonal dokumentiert die Compliance und unterweist den Patienten hinsichtlich Medikamenteneinnahme, wenn die Compliance den Ansprüchen nicht genügt.</p> <p>Zum Studienende stellt der Sponsor ein Vorgehen zur Entsorgung nicht verwendeter Studienware bereit.</p>
5	Zielsetzungen	
5a	<ul style="list-style-type: none"> Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von Entrectinib bei Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung anhand der:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objektiven Ansprechrates (ORR, objective response rate) ermittelt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (BICR, blinded independent central review) <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung von Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response); Zeit bis zum Ansprechen (TTR, Time to response); klinische Benefitrate (CBR, clinical benefit rate) bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium gemäß RECIST v1.1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von intrakraniell Tumoransprechen, ZNS-PFS (CNS-PFS, CNS progression free survival) in Patienten mit messbarer ZNS-Beteiligung zu Studienbeginn (nach BICR via RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria)-Kriterien, oder RANO-BM-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology Gehirn Metastases Criteria)) • Schätzung des Progressionsfreien Überlebens (PFS, Progressionfree Survival) und Gesamtüberlebens (OS) von Patienten mit soliden-Tumoren mit NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Entrectinib mit höchster Dosis bei akzeptabler Toxizität (RP2D, recommended phase 2 dose) • Bewertung der Populations-Pharmakokinetik (popPK) von Entrectinib und Untersuchung der Korrelation zwischen Pharmakokinetik (PK), Ansprechen und/oder Verträglichkeit in Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung • Beurteilung des Effektes von Entrectinib auf die ventrikuläre Repolarisation • Bestimmung von Krankheits- und Behandlungsbedingten Symptomen und des Gesundheitszustands <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung von möglichen Unterschieden hinsichtlich des klinisch-pathologischen Bildes und des Ansprechens zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen mit NTRK1/2/3-, ROS1- und ALK-Genumlagerung • Ermittlung von möglichen Unterschieden hinsichtlich des klinisch-pathologischen Bildes und des Ansprechens zwischen den verschiedenen Fusionspartnern von NTRK1/2/3, ROS1 und ALK • Generierung von Informationen zu Resistenzbildungsmechanismen gegenüber Entrectinib <p>Hypothesen</p> <p>In dieser Basketstudie wurde ein 2-Stufen sequentielles Design verwendet. Bei einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechrate von von Entrectinib von $\leq 20\%$ wird von einem nicht ausreichenden Ansprechen ausgegangen. Eine Ansprechrate von von Entrectinib von $\geq 40\%$ wird als ausreichend angesehen, um weitere Studien zu planen.
6	Zielkriterien	
6a	<ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p>Erhebung des Tumorstatus</p> <p>Der Tumorstatus wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <p>Screening, Ende von Zyklus 1 (Tag 1 ± 2 Tage von Zyklus 2), anschließend alle 8 Wochen (± 7 Tage) unabhängig von Dosisverzögerungen aufgrund von Toxizität und bei Beendigung der Behandlung (sofern mehr als 4 Wochen seit der letzten Bildgebung vergangen sind). Die Zeitpunkte zur Erhebung des Krankheitszustandes wurden so gewählt, dass ein Ascertainment Bias aufgrund von Dosisverzögerungen verhindert wird. Die Bildgebung umfasst einen CT- oder MRT-Scan von Thorax, Abdomen \pm Becken (abhängig von der Tumorlokalisierung) plus Gehirn- und/oder Skelettszintigrafie (wenn zutreffend).</p> <p>1. Zum Screening wird ein CT/MRT-Scan des Gehirns durchgeführt, um neu diagnostizierte, nicht behandelte Gehirnmetastasen auszuschließen oder um eine Stabilität von vorbehandelten Metastasen zu dokumentieren. Sollten Gehirnmetastasen beim Screening dokumentiert werden, sollen zu jeder Erhebung des Tumorstatus in der Studie CT/MRI-Scans des Gehirns durchgeführt werden. Werden beim Screening keine Gehirnmetastasen dokumentiert, sollen CT/MRI-Scans des Gehirns nur bei klinischer Indikation durchgeführt werden.</p> <p>2. Für Patienten mit primärem Gehirntumor ist nur der CT/MRT-Scan des Gehirns zum Screening und während der Studie notwendig.</p> <p>3. Zum Screening wird bei Verdacht auf Knochenmetastasen eine Skelettszintigrafie durchgeführt. Bei Patienten, ohne Knochenmetastasen zu Baseline, wird eine Skelettszintigrafie nur durchgeführt um ein vollständiges Ansprechen zu bestätigen oder bei Verdacht auf neue Knochenmetastasen,</p>

		<p>sofern diese nicht durch CT/MRT bestätigt werden.</p> <p>Radiologische Bestätigung des objektiven Tumoransprechen oder der Krankheitsprogression erfolgt gemäß RECIST v1.1 und wird lokal durch den Prüfarzt und durch BICR festgestellt (siehe Protokoll Abschnitt 7.1.9).</p> <p>Dieses Vorgehen wird sowohl beim Screening als auch während der Studie durchgeführt.</p> <p>Bei Patienten mit ZNS-Beteiligung erfolgt die radiologische Bestätigung des intrakraniellen objektiven Tumoransprechens gemäß RANO oder RANO-BM, je nachdem was zutreffend ist, und wird nur durch BICR bestätigt.</p> <p>Weitere Details sind im Protokoll im Abschnitt 7.1.8 enthalten.</p> <p>Unabhängiges Bewertungsgremium (BICR):</p> <p>Alle Scans werden an ein unabhängiges Labor für Bildgebung übermittelt. Dort findet die unabhängige Überprüfung des Tumoransprechens und der Krankheitsprogression während der Studie gemäß der “Imaging Review Charter” statt.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte, deren Erhebung des Tumorstatus auf radiologischen Befunden beruht (ORR, DOR, TTR, CBR, intrakranielles Tumoransprechen, PFS und intrakranielles [IC]-PFS), werden durch BICR bewertet. Bewertungen durch die Prüfarzte werden als unterstützend bewertet. Alle Wirksamkeitsanalysen werden, wenn nicht anders vermerkt, für die EE (efficacy-evaluable)-Populationen mit NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren und ROS1-positivem NSCLC durchgeführt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts</p> <p>Objektives Ansprechen</p> <p>ORR bewertet durch das BICR via RECIST v1.1 ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Analyse wird in jedem Basket durchgeführt, der eine Patientenpopulation mit soliden Tumoren enthält die NTRK1/2/3-, ROS1-, oder ALK-Genumlagerungen aufweisen.</p>
--	--	--

		<p>ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR, complete response) oder partiellem Ansprechen (PR, partial response). Ein bestätigtes Ansprechen ist definiert als Ansprechen, das auf wiederholten Bildgebungen über ≥ 4 Wochen nach der initialen Dokumentation anhält. Patienten mit einem solchen bestätigten objektiven Ansprechen (CR oder PR) werden "Responder" genannt.</p> <p>Non-Responder werden wie folgt definiert:</p> <p>Patienten ohne bestätigtes objektives Ansprechen</p> <p>Patienten ohne Erhebung des post-Baseline-Tumorstatus</p> <p>Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, aber die Behandlung aufgrund jeglichen Grundes abbrechen, bevor eine Erhebung des Ansprechens nach Baseline durchgeführt werden konnte</p> <p>ORR wird dargestellt als der Anteil von Respondern inklusive des korrespondierenden 2-seitigen 95 % Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls (KI).</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Bestes Gesamtansprechen</p> <p>Bestes Gesamtansprechen (BOR, best overall response) ist das beste radiologische Gesamtansprechen, das zwischen Behandlungsbeginn und Krankheitsprogression via RECIST v1.1 erhoben wird. Ein BOR mit CR oder PR kann frühestens 4 Wochen nach dem ersten Ansprechen bestätigt werden. Die Erkrankung wird als stabil bezeichnet, wenn ein Patient für mindestens 5 Wochen (≥ 35 Tage) nach der ersten Dosis stabile Krankheitszeichen aufweist. Ist dies nicht der Fall, wird das beste Ansprechen als nicht auswertbar eingestuft. Weitere Fälle von nicht auswertbarem besten Ansprechen liegen vor, wenn keine post-Baseline-Scans vorliegen, Scans zu allen Zeitpunkten fehlen. Patienten ohne Zielläsionen werden nur als CR, nicht-CR / nicht-PD, PD oder nicht auswertbar eingestuft. Alle weiteren Unterscheidungen von BOR sind RECIST v1.1 zu entnehmen.</p> <p>Klinische Benefitrate</p>
--	--	---

		<p>Klinische Benefitrate (CBR, Clinical Benefit Rate) ist der Anteil Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>CR oder PR</p> <p>Stabile Erkrankung (SD, stable disease) für mindestens 6 Monate nach der ersten Dosis Entrectinib, erhoben via RECIST v1.1.</p> <p>Patienten ohne post-Baseline-Tumorerhebung oder Patienten, die nur eine Dosis Entrectinib erhielten, oder Patienten, die die Behandlung aufgrund jeglicher Gründe vor der ersten post-Baseline-Untersuchung unterbrochen, sind definiert als Patienten, die keinen klinischen Nutzen erhalten.</p> <p>Das 2-seitige 95 % Clopper-Pearson-KI wird dargestellt.</p> <p>Intrakranielles Tumoransprechen</p> <p>Bei Patienten mit Gehirnmetastasen zur Baseline wird das intrakranielle Tumoransprechen als bestes Gesamtansprechen basierend auf BICR via RECIST v1.1 (CNS RECIST) erhoben. Diese Erhebung unterscheidet sich von der systemischen RECIST-Beurteilung wie folgt:</p> <p>Es werden von den unabhängigen Experten nur die Gehirnbefunde beurteilt. Es werden hierbei nur intra-parenchymale und leptomeningeale Gehirnmetastasen bewertet. Schädelläsionen (inklusive Schädel-basierte Läsionen), Dura-assoziierte intrakranielle Läsionen und Scans der Wirbelsäule zur Bewertung intra-duraler Beteiligung der Wirbelsäule werden nicht als Ziel-, Nicht-Ziel- oder neue Läsionen bewertet. Sie werden in der systemischen RECIST-Bewertung herangezogen.</p> <p>Das intrakranielle Gesamtansprechen wird ausgewertet als der Anteil an Patienten mit intrakraniellem Ansprechen von allen Patienten mit Gehirnmetastasen zu Baseline. Für Patienten mit primärem Gehirntumor und anderen extrakraniellen soliden Tumoren werden separate Analysen angefertigt.</p> <p>Das 2-seitige 95 % Clopper-Pearson-KI wird dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird für Patienten mit Gehirnmetastasen zu Baseline das intrakranielle Ansprechen von Patienten mit extrakraniellen soliden Tumoren und ZNS-Metastasen bestimmt. Grundlage sind radiologisches Ansprechen von ZNS-Ziel-</p>
--	--	--

		<p>und -Nicht-Ziel-Läsionen, Kortikosteroid-Verbrauch und klinischer Zustand gemäß RANO-BM. Für Patienten mit primären Gehirntumoren wird die primäre und einzige Analyse gemäß RANO nach ähnlicher Methode durchgeführt. Der benutzte Algorithmus ist im SAP beschrieben.</p> <p>Dauer des Ansprechens Dauer des Ansprechens (DOR, duration of response) wird nur für Responder gemessen vom Zeitpunkt des ersten objektiven Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten radiologischen Progression gemäß RECIST v1.1 oder Datum des Todes, je nachdem was zuerst eintritt. DOR wird zensiert am Tag der letzten Erhebung des Tumorstatus, vor dem Beginn einer Folgetherapie bei Patienten ohne Progression, die 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation am Leben sind.</p> <p>Progressionsfreies Überleben Progressionsfreies Überleben (progression-free Survival, PFS) ist definiert als die Zeit zwischen erster Dosis Entrectinib bis zum erstem radiologischem Nachweis einer Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. PFS-Daten von Patienten ohne Progression oder Tod werden zum Datum der letzten Erhebung des Tumorstatus zensiert (oder, sofern kein Tumorstatus nach der Baseline-Visite erhoben wurde, zum Datum der ersten Dosis der Studienmedikation [+ 1 Tag]).</p> <p>Intrakranielles Progressionsfreies Überleben Für die Subgruppe der Patienten mit ZNS-Beteiligung zu Baseline wird das intrakranielle PFS (IC-PFS) ausgewertet. IC-PFS ist definiert als die Zeit in Monaten von erster Dosis Entrectinib bis zur ersten Dokumentation eines radiologischen ZNS-Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Radiologischer ZNS-Progress ist definiert als das Auftreten neuer ZNS-Läsionen oder Progress jeglicher ZNS-Läsion gemäß RECIST v1.1. Patienten ohne radiologischen ZNS-Progress oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Tumorstatus zensiert.</p> <p>Gesamtüberleben</p>
--	--	--

		<p>Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis Entrectinib bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten, werden als Todesfälle während der Studie definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt ihres Lebens zensiert. Zusätzliche Zensierungsregeln werden im SAP dargestellt.</p> <p>Time to Event Analysen</p> <p>Für DOR, TTR, PFS, Zeit bis zum ZNS-Progress, IC-PFS und OS werden der Median und die 25. und 75. Quartile unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die zugehörigen 95% -KI werden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) sowie von Klein und Moeschberger (1997) berechnet. Landmark-Analysen (z. B. Fortbestehen nach 6 Monaten, 9 Monaten, 12 Monaten und 18 Monaten) werden mit den entsprechenden 95% -KI versehen, die nach der Methode von Kalbfleisch und Prentice (1980) berechnet. Die mediane Nachbeobachtung wird unter Verwendung der inversen Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Schemper und Smith, 1996).</p> <p>Bewertung der Antitumoraktivität</p> <p>Messungen der Zieltumorkläsionen nach BICR werden nach Tumorlokalisierung getrennt und gemeinsam für alle Lokalisationen unter Verwendung deskriptiver Statistiken für die folgenden Parameter zusammengefasst:</p> <p>Summe der Durchmesser (mm) zur Baseline Änderung der Summe der Durchmesser (mm) im Vergleich zur Baseline Prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser zur Baseline</p> <p>Eine Zusammenfassung der besten prozentualen Veränderung zur Baseline, definiert als die kleinste prozentuale Veränderung, die nach Baseline beobachtet wurde, wird dargestellt. Ein Wasserfalldiagramm oder ein vertikales Balkendiagramm der beobachteten besten prozentualen Veränderung von Baseline, wird auf Einzelpatientenbasis dargestellt und zeigt jede Tumorlokalisierung an.</p>
--	--	---

		<p>Hinweis: Nach Ermessen des Prüfarzts kann ein Patient, für den weiterhin ein klinischer Nutzen besteht, nach einer BICR-bestätigten radiologischen Progression die Therapie fortsetzen. Für diese Analyse und Entwicklung der Wasserfalldiagramme wird die beste prozentuale Veränderung der Durchmessersumme von Baseline vor dem Auftreten der Progression bewertet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Die Patienten werden während der Studie bei jedem monatlichen Klinikbesuch auf UE untersucht. Alle unerwünschten Ereignisse, die bei der Behandlung auftreten, werden nach NCI CTCAE v4.0 eingestuft und mit der neuesten Version des MedDRA Version 18.0) in die bevorzugte Begriffs- und Systemorganklasse (SOC) codiert.</p> <p>Für jeden Basket einer Patientenpopulation werden die Inzidenzraten nach Häufigkeit und Prozentsatz nach MedDRA-SOC und preferred term zusammengefasst, wobei alle Patienten in diesem bestimmten Basket als gemeinsamer Nenner behandelt werden, sofern nichts anderes angegeben ist. Darüber hinaus werden die Inzidenzraten der UE nach Schweregrad und Zusammenhang zu Studienmedikation zusammengefasst. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen sind die, die vom Prüfarzt als mindestens als mit dem Studienmedikament in Verbindung eingestuft werden. UE mit fehlendem Schweregrad oder Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurden als schwer bzw. behandlungsbedingt eingestuft. Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten, werden als Todesfälle während der Studie definiert.</p> <p>Klinische Laborergebnisse</p> <p>Normbereiche werden verwendet, um Werte außerhalb des Normbereichs zu identifizieren. Abweichende Laborergebnisse werden gemäß NCI CTCAE v4.0 bewertet.</p> <p>Es werden beschreibende Statistiken für jedes Testergebnis und für Änderung von Baseline zu jeder Visite bereitgestellt.</p> <p>Wenn zutreffend wird eine Verschiebungszusammenfassung der Baseline-Grade nach maximalem CTCAE-Grad nach Beginn der Studie vorgelegt. Für jeden Laborparameter wird der Baseline-</p>
--	--	---

		<p>Wert als der letzte Laborwert definiert, der am oder vor dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt wurde.</p> <p>Patienten, bei denen Toxizitäten des Grades ≥ 3 auftraten, werden zusammengefasst. Laborergebnisse ohne CTCAE-Gehalt werden ebenfalls zusammengefasst. Parameter, für die Kriterien sowohl für niedrige als auch für hohe Werte verfügbar sind (z. B. Hyperkalzämie gegenüber Hypokalzämie), werden für beide Kriterien zusammengefasst. Die Patienten werden für jedes Kriterium nur einmal gezählt.</p> <p>Patient Reported Outcomes und Analysen</p> <p>Patient Reported Outcomes werden über die Lebensqualitätsinstrumente QLQ-C30 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), den EORTC QLQ-LC13 (Lungenkrebsmodul, Patienten mit Lungentumoren), EORTC QLQ-CR29 (Kolorektalkrebsmodul, Patienten mit Magen-Tumoren) und Euro-QoL Group (EQ-5D) erfasst, um das klinische Profil von Entrectinib umfassender zu charakterisieren.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-LC13 und der EORTC QLQ-CR29 werden gemäß dem EORTC Scoring Manual, 3. Auflage (Fayers et al. 2001) bewertet. Der QLQ-C30, der QLQ-LC13 und der QLQ-CR29 setzen sich sowohl aus Multi-Item-Skalen als auch aus Single-Items zusammen. Wenn bei mehrteiligen Subskalen zu einem bestimmten Zeitpunkt $\geq 50\%$ der Items in der mehrteiligen Subskala fehlen, wird der Score anhand der nicht fehlenden Items berechnet. Wenn $< 50\%$ der Items fehlen oder ein Single-Item fehlt, wird die Subskala als fehlend eingestuft.</p> <p>Alle Skalen und Single-Items werden linear transformiert, sodass jeder Score zwischen 0 und 100 liegt. Eine hoher Score für eine Funktionsskala steht für ein hohes / gesundes Funktionsniveau, eine hohe Bewertung für den globalen Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität (GHS)-Skala steht für eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein hoher Wert für eine Symptomskala / ein Symptom repräsentiert jedoch ein hohes Maß an Symptomatik / Problemen.</p> <p>Eine ≥ 10-Punkte-Änderung des Subskalen-Scores für Symptome wird von Patienten als</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinisch signifikant empfunden (Osoba et al. 1998).</p> <p>Analysen zur Untersuchung der PRO-Fragestellungen wurden im SAP vorab spezifiziert, einschließlich der Dokumentation der Änderungen gegenüber Baseline in Bezug auf Symptom-, Funktions-Score und GHS. Fehlende Wertungen werden nicht imputiert.</p> <p>Weitere Endpunkte umfassen Elektrokardiogramme, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Tumormarker.</p>
7	Fallzahl	
7a	<ul style="list-style-type: none"> • Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? 	<p>Basket: ROS1-positiv, ROS1-Inhibitor-naive NSCLC:</p> <p>Das primäre Studienziel für diesen Basket gliedert sich in zwei Teile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Teil A folgen die statistischen Methoden einem 2-stufigen sequentiellen Testdesign, das den anderen auswertbaren Baskets ähnelt, in die bis zu 62 Patienten eingeschlossen werden. Eine Ansprechrate von 20 % oder weniger wird als unzureichend angesehen, um das Weiterführen der Studie zu rechtfertigen, während eine Ansprechrate von 40 % oder mehr die Fortsetzung der Studie rechtfertigt. • In Teil B ist mit 90 zusätzlichen Patienten, die mit RP2D behandelt werden, eine mindestens 80 %ige Power vorhanden, um eine BICR-bewertete ORR von ≤ 50 % (Nullhypothese) auszuschließen, wenn die wahre ORR mindestens 65 % bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ beträgt. Die Festlegung einer statistisch signifikanten beobachteten Ansprechrate auf > 50 % für diese Population basiert auf der Überprüfung der Literatur bezüglich erwartbarer Ansprechraten auf die bisher verfügbare zielgerichtete Therapie, d. h. Crizotinib.
7b	<ul style="list-style-type: none"> • Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch 	
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über 	<p>Zuweisung</p> <p>Nicht zutreffend. Die Studie ist nicht randomisiert.</p> <p>Zuweisung der Patienten zu den Baskets</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p>Patienten werden mithilfe eines IWRS-Systems eingeschlossen. Es sammelt mindestens folgende Daten zu Studieneinschluss: Genfusion, Kategorie des testenden Labors, Tumorlokalisierung, vorangegangener Behandlungsstatus und messbare Erkrankung nach RECIST v1.1.</p> <p>“Nicht-auswertbar für primären Endpunkt” Basket</p> <p>Dieser Basket gilt als explorativ und schließt alle Patienten ein, die nicht für den primären Endpunkt auswertbar sind. Diese Patienten werden vor allem dazu beitragen Aussagen zur Verträglichkeit, Pharmakokinetik und anderen sekundären Endpunkten zu treffen.</p> <p>Beispiele sind, Patienten mit ECOG Performance Status > 2, zweifachen Primärtumoren, mit unbekanntem Mutationsstatus bei einem Tumor oder eine doppelte Treibermutation wie ALK-Fusion und EGFR-Mutation. Zusätzlich ist es Patienten mit extrakraniellen soliden Tumoren ohne messbare Erkrankung nach RECIST v1.1 (laut Prüfarzt) erlaubt, in diesen Basket eingeschlossen zu werden.</p>
9	Verblindung	
9a	<ul style="list-style-type: none"> • Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? 	<p>Verblindung Nicht zutreffend. Open-Label Studie</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	
11	Statistische Methoden	
11a	<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten 	<p>Grundsätzliche statistische Annahmen</p> <p>Jeder Basket wird als eigene unabhängig Studie betrachtet, die geeignet ist um Verträglichkeit und Wirksamkeit für ein spezifisches Anwendungsgebiet zu bestimmen. Das Anwendungsgebiet ist durch die spezifischen Genumlagerungen (NTRK1/2/3, ROS1, or ALK) innerhalb spezifischer Histologien definiert. Daher</p>

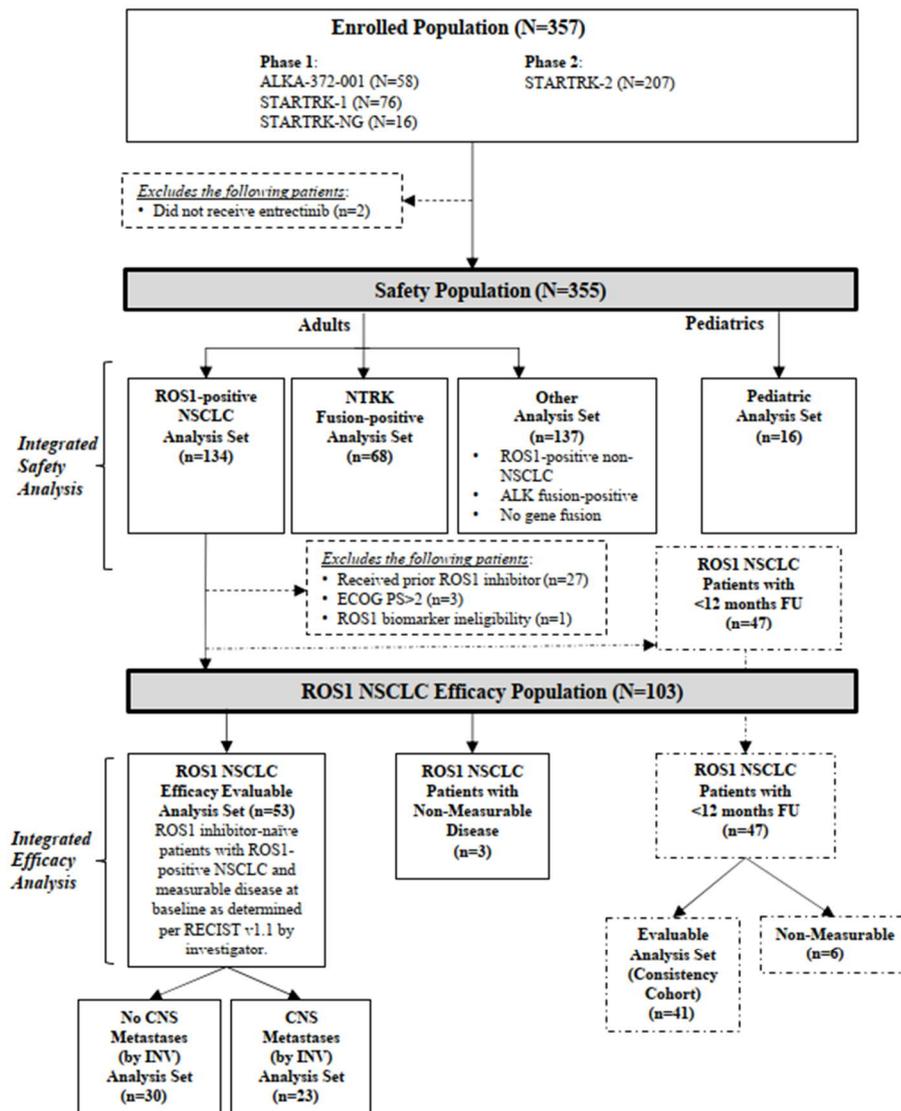
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden keine Vergleiche zwischen den Baskets durchgeführt. Der Zeitpunkt der Ergebnisdarstellung für die primären Wirksamkeitsdaten wird sich aufgrund der verschiedentlichen Rekrutierungen und Ansprechraten zwischen den Baskets unterscheiden. Deshalb werden keine Claims auf die Wirksamkeit erhoben für Baskets, welche die notwendigen Kriterien erfüllt haben (14. ansprechender Patient von 49 möglichen in Phase 2). Verfügbare Wirksamkeitsdaten für alle Baskets werden zusammengefasst und mit den entsprechenden Zulassungsbehörden geteilt um als unterstützende Wirksamkeit-Evidenz für den Zulassungsantrag zu dienen. Beschreibende Wirksamkeitsdaten, die nicht als reif angesehen werden, werden nicht publiziert und sind auch nicht für labeling claims vorgesehen.</p>
11b	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten • Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Subgruppenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Abhängigkeit von der Probengröße ($n \geq 5$) werden Subgruppenanalysen für Verträglichkeits- und Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Folgende Subgruppen werden untersucht: • Alter zum Studieneinschluss (18 – 64, 65 – 74, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (Weiße, Asiaten, Schwarze, Andere) • Regionen (Amerika, Europa und Asien-Pazifik) • ECOG Performance Status (0, 1, 2) • Anzahl der vorangegangenen Krebs-Therapielinien (keine, 1, 2 oder mehr) • Vorbehandlung (Naïv (keine vorangegangenen systemischen Therapien inkl. EGFR TKIs), vorbehandelt) • Arten der Vorbehandlung (Chemotherapie, Immuntherapie, Hormonelle, andere) • Vorangegangene Strahlentherapie (Ja, [< 2 Monate], Ja [≥ 2 Monate], Nein) • Extrakranielle vs. intrakranielle solide Tumore (inkl. sowohl primäre Hirntumore als auch jegliche Art von ZNS-Beteiligung während der Studie festgestellt durch den Prüfarzt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fehlende Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soweit nicht anders vermerkt, werden fehlende Daten nicht imputiert, außer für teilweise fehlende Datumsangaben. Unvollständige Datumsangaben für unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikation werden wie folgt gehandhabt: • Wenn das Startdatum vollständig fehlt oder der Beginn im gleichen Jahr ist (wenn nur das Startjahr verfügbar ist) oder der Beginn des UE im gleichen Monat oder Jahr (falls der Tag fehlt) des Behandlungsstarts liegt, wird als Startdatum des UEs durch Start der Behandlung und Abklingdatum des UEs ersetzt, je nachdem welches den früheren Zeitpunkt darstellt. • In allen anderen Fällen wird ein fehlender Tag oder Monate mit einer 1 ersetzt. • Unvollständige Enddaten werden durch den letzten Tag des Monats (falls nur der Tag fehlt), solange das Enddatum nicht später als der Todeszeitpunkt des Patienten ist. In diesem Fall wird der Todeszeitpunkt als Enddatum imputiert. • In allen anderen Fällen wird das Enddatum nicht imputiert. <p>Für die Imputation von fehlenden Angaben des Starts von Folgetherapien / Krankheitsverläufen wird der 15. des Monats eingesetzt, falls Jahr und Monat angegeben sind. In allen anderen Fällen von fehlenden oder unvollständigen Daten wird nicht imputiert sofern nicht anders angegeben.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss	
12a	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenfluss durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (Diagramm siehe unten) 	
12b	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die 	<p>Zwischen 16.11.2015 und 30.11.2017 wurden 219 Patienten mit bestätigter Genfusion gescreent (nach Ausfüllen der Einverständniserklärung) um an STARTRK-2 teilzunehmen. Während der Screeningphase wurden 12 Patienten als nicht geeignet identifiziert, am häufigsten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p>aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen.</p> <p>207 Patienten wurden eingeschlossen und 206 mit Entrectinib behandelt (erhielten mindestens eine Dosis), ein Patient erhielt an Tag 1 kein Entrectinib aufgrund eines Ausschluss-bedingenden Leberfunktionstests. Die Patienten wurden in > 150 verschiedenen Zentren in 15 verschiedenen Ländern rekrutiert (Australien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Korea, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Taiwan, Vereinigtes Königreich, USA).</p> <p>Von den 206 Patienten, die mit Entrectinib behandelt wurden, wurden 63 in die NTRK-Population eingeschlossen, 105 in die ROS1-NSCLC Population und 38 Patienten in die anderen Baskets. Zwei Patienten (beide im Alter von 15 Jahren), die die Einschlusskriterien (Alter \geq 18 Jahre) erfüllten, wurden in den Non-evaluable Basket eingeschlossen (als schwerwiegende Protokollverletzung dokumentiert). Einer dieser Patienten ist derzeit in die Studie eingeschlossen und während der andere die Studie aufgrund von Krankheitsfortschritt verlassen hat.</p> <p>Zum Clinical cut-off date (CCOD) wurden 87 von 206 Patienten (42,2 %) weiterhin mit Entrectinib behandelt. 119 Patienten haben die Behandlung frühzeitig abgebrochen, hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression.</p> <p>Patienten, die die Behandlung frühzeitig abgebrochen haben</p> <p>119 von 206 Patienten haben die Behandlung abgebrochen. Hiervon waren 39 Patienten in der NTRK-Population, 52 in der ROS1-NSCLC-Population und 28 in den anderen Baskets. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung war das Fortschreiten der Erkrankung (73,1 %), gefolgt von Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (18,5 %), Entzug der Einverständniserklärung (6,7 %), Nicht Compliance (0,8 %) und andere Gründe (0,8 %).</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	
13a	<ul style="list-style-type: none"> • Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 	Die Ergebnisse des Interimsdatenschnitts vom 31.05.2018 beinhalten die Daten vom 16.11.2015 (first patient enrolled) bis zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>CCOD am 31.05.2018 für Patienten, die bis zum 30.11.2017 eingeschlossen wurden.</p> <p>Nachbeobachtung Patienten, die die Behandlung abbrechen werden in die Überlebens-Nachbeobachtungsphase eingeschlossen und verbleiben bis zum Tod in der Studie, lost to follow-up oder Entzug der Einverständniserklärung (Informed Consent), je nach dem was zuerst eintritt.</p>
13b	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde 	Nicht zu treffend. Studie läuft.
a: nach TREND 2004.		

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



BICR=blinded independent central review; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FU=follow-up; INV=investigator; NSCLC=non-small cell lung cancer; RECIST=Response Evaluation Criteria for Solid Tumors.

Abbildung 4-122 Patientenfluss der STARTRK-2 (Datenschnitt NDA)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STARTRK-2

Studie: GO40782 (STARTRK-2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report - Study GO40782 (STARTRK-2) - An Open-Label, Multicenter, Global Phase II Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that Harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Report No. 1089936, November 2018.	CSR
Protokoll GO40782 (RXDX-101-02) Version 5, 05. September 2018	CTP
Statistischer Analyse Plan RXDX-101-02 Version 2, 05. April 2016	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle eingeschlossenen Patienten erhielten Entrectinib.

CSR, CTP

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Entrectinib.CSR, CTP

2.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Entrectinib.

CSR, CTP

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Prüffärzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

CSR, CTP

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung
CSR, CTP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist nicht verblindet. Lediglich die radiologischen Wirksamkeitsempunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Dauer des Ansprechens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der objektiven Ansprechrate wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Interkraniale Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der objektiven Ansprechrate wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des objektiven Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse der Dauer des Ansprechens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten. Per Definition konnten hier nur Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen zeigten, in die Auswertung einbezogen werden.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

A,B,C

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

ja nein

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

Für den Endpunkt kann das Verzerrungspotential erhöht sein. Dies liegt daran, dass Patienten aufgrund ihres Ansprechens in der Analyse sind. Das Ansprechen kann in den unterschiedlichen Armen durch unterschiedliche Confounder mitbeeinflusst werden

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1.

CSR, CTP, SAP

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum ZNS Progress**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle radiologischen Wirksamkeitseindpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST-Kriterien Version 1.1.

CSR, CTP, SAP

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

Die Analyse der Zeit bis zum ZNS Progress wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ5D VAS) wurde vom Patienten berichtet.

CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Lebensqualität mittels des EQ-5D VAS wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt bei Patienten mit ausgefüllten EQ-5D VAS Fragebögen bei Visite Cycle 1 Day 1 und mindestens einer weiteren Visite. Die Efficacy Evaluable Population umfasste alle ROS1+ -Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 - Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.

CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt bei Patienten mit ausgefüllten EORTC-QLC-C30 Fragebögen bei Visite Cycle 1 Day 1 und mindestens einer weiteren Visite. Die Efficacy Evaluable Population umfasste alle ROS1+ -Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-LC13 - Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-LC13) wurde vom Patienten berichtet.

CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Symptomatik mittels des EORTC QLQ-LC13 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt bei Patienten mit ausgefüllten EORTC-QLC-LC13 Fragebögen bei Visite Cycle 1 Day 1 und mindestens einer weiteren Visite. Die Efficacy Evaluable Population umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.

CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse der Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt bei Patienten mit ausgefüllten EORTC-QLC-C30 Fragebögen bei Visite Cycle 1 Day 1 und mindestens einer weiteren Visite. Die Efficacy Evaluable Population umfasste alle ROS1+ -Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-LC13 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13) wurde vom Patienten berichtet.
CSR

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

Die Analyse der Lebensqualität mittels des EORTC QLQ-LC13 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt bei Patienten mit ausgefüllten EORTC-QLC-LC13 Fragebögen bei Visite Cycle 1 Day 1 und mindestens einer weiteren Visite. Die Efficacy Evaluable Population umfasste alle ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC-Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, ROS1-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST V1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patienten mit UE nach CTCAE-Grad (3-4, 3, 4, 5)Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie.

CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes Patienten mit UE nach CTCAE-Grad (3-4, 3, 4, 5) wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Entrectinib Dosis erhalten hatten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen
CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie.
CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Entrectinib Dosis erhalten hatten.
CSR

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

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie.

CSR

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

Die Analyse des Endpunktes Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Entrectinib Dosis erhalten hatten.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

Endpunkt: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie.

CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunktes Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Entrectinib Dosis erhalten hatten.

CSR

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

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

Endpunkt: Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die STARTRK-2 ist eine offene Studie.

CSR

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

Die Analyse des Endpunktes Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Safety-Analysis-Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Entrectinib Dosis erhalten hatten.

CSR

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

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen

CSR, CTP, SAP

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Evidenz

Das vorliegende Dossier basiert auf der einarmigen Studie STARTRK-2. Neben der STARTRK-2 wurden noch drei weitere Studien im Anwendungsgebiet ROS1+ ROS1-Inhibitor-naiven NSCLC durchgeführt (STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG). Die ALKA-372-001 sowie STARTRK-1 waren Phase I/Ib-Dosiseskalationsstudien. In der Studie STARTRK-NG wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten untersucht.