Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Entrectinib (ROZLYTREK®)

Roche Pharma AG

Modul 4 B

NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.08.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 8
Abkürzungsverzeichnis 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 22
4.2.1 Fragestellung 22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 23
4.2.3 Informationsbeschaffung 28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 30
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA 32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 35
4.2.5.3 Meta-Analysen 43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 66
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 68
4.3.2 Weitere Unterlagen 69

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 69
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 69
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 69
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 70
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 70
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 72
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 72
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 72
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 72
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 73
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 74
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 74
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 75
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 75
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 75
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 75
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 76
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 78
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 81
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 82
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 84
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 84
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen 96
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 96
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen 97
4.3.2.3.3.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 99
4.3.2.3.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 106
4.3.2.3.3.4 EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen 111
4.3.2.3.3.5 EORTC QLQ-C30 - Symptomatik – weitere Untersuchungen 116
4.3.2.3.3.6 EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 129
4.3.2.3.3.7 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 139
4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 151
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 166
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 168
4.4.1 Beurteilunge der Aussagekraft der Nachweise 168
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 171
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 178
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 178

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 178
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 178
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 179
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 179
4.6 Referenzliste 180
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 191
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 198
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 208
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 422
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 446
Anhang 4-G : Ergänzende Evidenz 475

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib – RCT 17

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib – RCT 25

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für interventionelle, nicht-vergleichende Studien....27

Tabelle 4-5 Liste der in Anhang 4G dargestellten Subgruppen....47

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....52

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....60

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....62

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 65

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4 -17 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen....67

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>....68

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 70

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 70
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 71
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 71
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche....71
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 73
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien....74
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 74
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....74
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen 78
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....81
Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....85
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....87
Tabelle 4-35: Analysepopulationen innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase I/II-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-36: Dargestellte Datenschnitte innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase I-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....96
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel....96
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen....97
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 98

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 99

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 102

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 103

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 104

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 106

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 108

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren und ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2 109

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen 111

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Verlauf von STARTRK-2 112

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 113

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 114

Tabelle 4-56: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomatik – weitere Untersuchungen 116

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 – Symptomatik - der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Verlauf von STARTRK-2 117

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 118

Tabelle 4-60: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 129

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-gesundheitsbezogene Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten für QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität - der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Verlauf von STARTRK-2 130

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Funktionsskalen und des Gesundheitszustands/Lebensqualität Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 131

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 139

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 142

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 144

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Entitäten– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die NTRKf+ MASC in STARTRK-2 153

Tabelle 4-69: Ergebnisse für NTRKf+ NSCLC in STARTRK-2 157

Tabelle 4-70: Ergebnisse für NSCLC mit BSC 161

Tabelle 4-71: Ergebnisse für NTRKf+ Weichteilsarkom in STARTRK-2 162

Tabelle 4-72: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene und Gesamtaussage aus Studie STARTRK-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 178

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STARTRK-2 423

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STARTRK-2 447

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 66

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib und der ZVT. ..80

Abbildung 4-5: Anzahl der Patienten im Verhältnis zur Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien 89

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 99

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 104

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 109

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 110

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 114

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 115

Abbildung 4-12: Mean-Plot der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 115

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 119

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 120

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-

Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 120

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 121

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 121

Abbildung 4-18: 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 NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 122

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 122

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 123

Abbildung 4-21: Mean-Plot der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 124

Abbildung 4-22: Mean-Plot der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 124

Abbildung 4-23: Mean-Plot der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 125

Abbildung 4-24: Mean-Plot der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 125

Abbildung 4-25: Mean-Plot der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 126

Abbildung 4-26: Mean-Plot der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 126

Abbildung 4-27: Mean-Plot der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 127

Abbildung 4-28: Mean-Plot der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 127

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 133

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 133

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 134

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 134

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 135

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 135

Abbildung 4-35: Mean-Plot der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 136

Abbildung 4-36: Mean-Plot der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 136

Abbildung 4-37: Mean-Plot der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 137

Abbildung 4-38: Mean-Plot der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 137

Abbildung 4-39: Mean-Plot der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 138

Abbildung 4-40: Mean-Plot der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit. 138

Abbildung 4-41 34-jährige Patientin mit metastasiertem sekretorischem Speicheldrüsenkarzinom (Computertomographie des Thorax; rote Pfeile: Pleura-basierte Metastasen im rechten Hemithorax) (90) 156

Abbildung 4-42: 45-jähriger Patient mit NSCLC; oben: Horizontale (A) und koronale (B) CT-Bilder der Brust am Tag -7 (Scan zu Studienbeginn), am Tag 26 (C, D) und am Tag 155 (E, F) auf Entrectinib; unten (A-C) Kopf-CT-Scan am Tag -7 (Studienbeginn), grüne Pfeile markieren Metastasen im rechten Thalamus (A), im linken Okzipitallappen (B) und im linken Kleinhirn (C). (D-I) Restaging der Kopf-CT-Scans am Tag 26 (D-F) und am Tag 155 (G-I) auf Entrectinib. (92) 161

Abbildung 4-43 49-jährige Patientin mit Endometrium-Stroma-Sarkom, Computertomographie des Abdomens; gelbe Kreise Reduktion der prärektalen Masse (98) 165

Abbildung 4-44 20 Monate altes Kind mit infantilem Fibrosarkom; Kopf-CT-Scan zu Studienbeginn und 35 Tage nach Behandlung mit Entrectinib (102) 166

Abbildung 4-45: Patientenfluss der STARTRK-2 (Datenschnitt NDA) 445

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse event of special interest)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
BICR	verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded independent central review)
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)
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
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
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
IHC	Immunhistochemie
iORR	Intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR)
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Web/Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MASC	Mammary analogue of secretory cancer
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)
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free-survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTK	Rezeptortyrosin-Kinase
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
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time-to-deterioration)
TTE	Ereigniszeit (Time-to-event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
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 (ROZLYTREK®) als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen,

ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte 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-Design. Die Phase I/Ib/II-Dosiseskalationsstudien STARTRK-NG, ALKA372-001 sowie STARTRK-1 werden zur Vollständigkeit im Anhang 4-G dargestellt. In der systematischen Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit der ZVT histologieunabhängig in Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren untersuchen. Es konnten keine historischen Vergleiche für Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren durchgeführt werden. Es wurden Daten zu allen Tumorentitäten mit ≥ 10 Patienten dargestellt, um diese historischen Daten der Entität (ungeachtet des Vorliegens einer NTRK-Fusion) gegenüberzustellen. Die Tumorentitäten mit ≥ 10 Patienten waren das MASC (Mammary analogue of secretory cancer¸ 12 Patienten), NSCLC (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Non-Small Cell Lung Cancer, 12 Patienten) und die Weichteilsarkome (11 Patienten).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Population	E1	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase(*NTRK*)-Genfusion angewendet, - bei denen eine lokal fortgeschrittene, metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.1).	A1	Abweichende Patientenpopulation: • Einzeln betrachtete Tumorentitäten • Patienten mit soliden Tumoren, mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkranknug, ohne Charakterisierung des NTRK-Status • in vivo- und in vitro-Studien • nicht maligne Erkrankungen
Intervention	E2	Entrectinib gemäß Fachinformation (1)	A2	Abweichende Intervention spezifische Therapien für einzelne Tumorenetitäten
Zweckmäßige Vergleichs-therapie	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind.	A3	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Abweichender Sudientyp; Fallberichte
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikations-typ	E7	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausreichende Informationen aus einem Studienregister/ Studiendatenbank	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts/Poster ohne ausreichende oder zusätzliche Informationen Studienregistereinträge ohne Ergebnisbericht
Publikations-sprache	E8	Keine Einschränkung	A8	-

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 sind aufgrund des einarmigen Studiendesigns nur bedingt anwendbar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), Tumoransprechen (darunter Objektive Ansprechrate (ORR) und intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum ZNS-Progress, Symptomatik, Gesundheitszustands und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) sowie Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können.

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 beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, denen keine zufriedenstellende Therapie mehr zur Verfügung steht, überleben unter der Therapie mit Entrectinib im Median 23,9 Monate (95 % KI [16,03; n.e.]).

Keine zufriedenstellenden Therapieoptionen haben a) Patienten im kurativen Stadium, bei denen eine Therapie zu schwerer Morbidität führen würde, oder b) Patienten im palliativen Stadium, die nach vorherigen Behandlungen progredient wurden oder c) als Erstlinienbehandlung, wenn keine angemessenen Standardbehandlungen zur Verfügung stehen.

Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten ohne NTRK-Fusion (2, 3). Generell ist die Prognose von Patienten nach Versagen der Standardtherapie schlecht (4–11) und für einen Teil der Patienten mit NTRK-Fusion ist keine Standardtherapie etabliert. Durch die zielgerichtete Therapie mit Entrectinib überleben die Patienten rund 24 Monate, ohne gravierend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt zu sein oder erhebliche Nachteile bei der Verträglichkeit in Kauf nehmen zu müssen. Entrectinib bedeutet für dieses Patientenkollektiv mit schlechter Prognose und einem hohen medizinischen Bedarf eine deutliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten.

Da die Datenlage keine Quantifizierung des Endpunktes zulässt, jedoch die bestmögliche Evidenz eines Zusatznutzens zeigt, wird für den Endpunkt OS ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Tumoransprechen

Bei Patienten im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums und begleitender, belastender Symptome (12). Bei einer lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung sind Spontanremissionen bisher nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich (13). Nach Versagen der Standardtherapie liegen die Ansprechraten von Folgetherapien oft unter 30 % mit einer medianen Dauer des Therapieansprechens von unter zehn Monaten (14). Bei Patienten, die Best-Supportive-Care (BSC) erhalten, ist kein Tumoransprechen zu erwarten, da Therapeutika zur Linderung von Symptomen nicht antineoplastisch wirken (15).

Tumoransprechen wird in STARTRK-2 anhand von ORR und DOR bestimmt. ORR zeigt das direkte Ansprechen auf die Therapie durch Verringerung der Tumorlast, wodurch eine Progression und Verschlechterung der Symptomatik verzögert sowie die Prognose der Patienten verbessert werden kann (16–18). Je länger der Effekt der Therapie anhält, desto länger profitieren die Patienten von den genannten positiven Effekten.

In der STARTRK-2 sprach mehr als die Hälfte aller Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren auf die Behandlung an (60,6 %, verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded independent central review; BICR) nach RECIST 1.1). 54,9 % der Patienten hatten vor der Behandlung mit Entrectinib bereits zwei oder mehr systemische Tumortherapien erhalten. Das systemische Ansprechen hielt im Median über ein Jahr lang an (12,9 Monate).

Intrakranielles Tumoransprechen

Der Anteil der Patienten, die unter Behandlung mit Entrectinib ein Ansprechen nach den ZNS-RECIST-Kriterien Version 1.1 der zu Studienbeginn messbaren ZNS-Läsionen zeigten, betrug 46,7 %. Das Ansprechen in dieser Population mit schlechter Prognose und unbefriedigenden Therapieoptionen ist besonders relevant (siehe Modul 3B).

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

Progressionsfreies Überleben

Neben der Lebensverlängerung stellen im palliativen Stadium die Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums wichtige Therapieziele dar (19, 20). Im Median erlitten die Patienten unter der Behandlung mit Entrectinib nahezu ein Jahr lang keinen Progress ihrer Tumorerkrankung (medianes PFS 11,24; 95 %-KI [7,66; 15,74]). Die progressionsfreie Zeit entspricht im Median den Ergebnissen der Dauer des Tumoransprechens und bedeutet für die Patienten, dass sie mindestens ein Jahr lang keiner Folgetherapie und deren potentiellen Nebenwirkungen ausgesetzt werden müssen.

Zeit bis zum ZNS-Progress

Die Auswertung nach RECIST v 1.1 zeigte eine Zeit bis zum ZNS-Progress bei Patienten mit größtenteils vorbehandelten Hirnmetastasen von 7,89 Monaten (95 % KI [5,55;14,32]) unter Entrectinib.

Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum ZNS-Progress wird ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt eine im Anwendungsgebiet erwartete, heterogene Symptomatik (21).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang anhaltenden stabilisierenden Effekt auf die Syptomatik.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Eine Verschlechterung ihres subjektiven Gesundheitszustandes gaben die Patienten in STARTRK-2 im Median nach mehr als vier Monaten an. Der Kaplan-Meier-Plot zeigt keine chronische Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustandes über den Zeitraum der Studie, da sich Verschlechterung und Verbesserung ausgleichen.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-30, und für den subjektiven Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang andauerenden Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ein Zusatznutzen ist für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-30, nicht belegt.

Verträglichkeit

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

Die beobachteten UE waren vielfach von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2) und oftmals reversibel. Die wenigen höhergradigen UE waren ebenfalls meist gut diagnostiziert, therapiert und reversibel Die überwiegende Mehrheit der Patienten konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen, insgesamt brachen nur 12 % die Behandlung mit Entrectinib aufgrund eines UE ab.

Für Entrectinib lässt sich bezüglich Verträglichkeit weder ein Schaden ableiten noch ein Zusatznutzen beanspruchen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Entrectinib bietet Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, denen keine zufriedenstellenden Therapieoptionen offenstehen und die somit einen hohen medizinischen Bedarf haben, die Möglichkeit einer wirksamen und verträglichen zielgerichteten Therapie. Entrectinib hat neben der systemischen Wirksamkeit auch belegte ZNS-Aktivität, die effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen hemmt. Ein hoher Anteil der Patienten befindet sich in einem weit fortgeschrittenen Therapiestadium. Trotzdem sprechen mehr als 60 % der Patienten auf die Therapie an und profitieren von einem medianen OS von fast 24 Monaten. Die intrakranielle Wirksamkeit ist vor dem Hintergrund der prognostisch ungünstigen und die Patienten beeinträchtigenden Hirnmetastasen von besonderer Bedeutung.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der Datenlage, die bisher keine Quantifizierung zulässt, jedoch die bestmögliche Evidenz eines Zusatznutzens zeigt, ergibt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem belegen die konsistenten Wirksamkeitsdaten die tumoragnostische Wirkweise von Entrectinib.

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 (ROZLYTREK®) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen,

ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)?

Diese Fragestellung wird basierend auf der Zulassungsstudie STARTRK-2 beantwortet. STARTRK-2 ist eine Phase II-Studie mit Basket-Design. Die Phase I/Ib/II-

Dosiseskalationsstudien STARTRK-NG, ALKA372-001 sowie STARTRK-1 werden als ergänzende Evidenz 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 Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation Erwachsene und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (im folgenden NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore genannt).

Gemäß dem entitätsübergreifenden Anwendungsgebiet bzw. der Zielpopulation wurden Studien, die sich auf eine einzelne Entität beschränken, ausgeschlossen. Allein das Vorliegen der NTRK-Fusion bestimmt die Indikation und nicht die Entität bzw. Lokalisation des Tumors.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Entrectinib. Gemäß Fachinformation werden erwachsene Patienten mit 600 mg Entrectinib täglich behandelt. Pädiatrische Patienten werden mit 300 mg/m² Körperoberfläche Entrectinib täglich behandelt (1).

Vergleichstherapie

Die ZVT für das Anwendungsgebiet „Erwachsene und pädiatrische Patienten mit neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-fusionspositiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, die nach vorherigen Behandlungen progredient wurden oder für die keine angemessenen Standardbehandlungen zur Verfügung stehen“ wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 28.08.2019 festgelegt:

Die ZVT für Entrectinib zur Behandlung von Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren ist die Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie. Dabei muss die jeweilige Tumorerkrankung, das betreffende Erkrankungs- und Behandlungsstadium in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind berücksichtigt werden (22). Die in der ZVT beschriebene Wahlmöglichkeit des Arztes musste im Studiendesign abgebildet sein.

Das Anwendungsgebiet von Entrectinib hat sich im Laufe der Zulassung geändert. Das aktuelle Anwendungsgebiet lautet „Erwachsene und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase(NTRK)-Genfusion,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene, metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen“.

Die ZVT für Entrectinib zur Behandlung von Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren ist noch immer die Patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie (siehe Modul 3B).

Endpunkte

Gemäß §2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der 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 (23).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die ausführliche Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten beinhalten, die diesen Kategorien entsprechen. 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 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib – RCT

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Population	E1	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase(*NTRK*)-Genfusion angewendet, - bei denen eine lokal fortgeschrittene, metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.1).	A1	Abweichende Patientenpopulation: • Einzeln betrachtete Tumorentitäten • Patienten mit soliden Tumoren, mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkranknug, ohne Charakterisierung des NTRK-Status • in vivo- und in vitro-Studien • nicht maligne Erkrankungen
Intervention	E2	Entrectinib gemäß Fachinformation (1)	A2	Abweichende Intervention spezifische Therapien für einzelne Tumorenetitäten
Zweckmäßige Vergleichs-therapie	E3	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind.	A3	Abweichende Vergleichstherapie

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Abweichender Sudientyp; Fallberichte
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikations-typ	E7	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausreichende Informationen aus einem Studienregister/ Studiendatenbank	A7	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts/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, prospektive Studien ausgedehnt.

In dieser wurden sowohl die Intervention mit Entrectinib als auch die Vergleichtherapie untersucht

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für interventionelle, nicht-vergleichende Studien

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Population	E1	NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore Entrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase(*NTRK*)-Genfusion angewendet, - bei denen eine lokal fortgeschrittene, metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.1).	A1	Abweichende Patientenpopulation: • Einzeln betrachtete Tumorentitäten • Patienten mit soliden Tumoren, mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkranknug, ohne Charaktersisierung des NTRK-Status • in vivo- und in vitro-Studien • nicht maligne Erkrankungen
Intervention	E2	Entrectinib gemäß Fachinformation (1) <u>oder</u> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und Behandlungsstadiums in Verbindung mit der Feststellung, ob die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse empfohlenen Standardtherapien ausgeschöpft sind.	A2	Abweichende Intervention spezifische Therapien für einzelne Tumorenetitäten
Zweckmäßige Vergleichs-therapie	E3	Nicht anwendbar	A3	-

		Einschlusskriterium		**Ausschlusskriterium**
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte
Studientyp	E5	interventionelle, prospektive Studien	A5	Abweichender Studientyp, Fallberichte
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Publikations-typ	E7	Vollpublikationen, Studienberichte oder ausreichende Informationen aus einem Studienregister/ Studiendatenbank	A7	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	-

Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen der Fragestellung zum medizinischen Nutzen (siehe Abschnitt 4.2.1).

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 09.06.2020 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 wurde für die Recherche kein RCT-spezifischer Filter (z. B. Wong) benutzt. Die Suchstrategien zur Informationsbeschaffung sind für die jeweiligen Datenbanken in allen Kapitel (in Abschnitt 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1) identisch.

Im ersten Schritt der anschliessenden Selektion wurde über die Ein- und Ausschlusskriterien nach RCTs inklusive Vergleichstherapie gesucht (vgl. Tabelle 4-2). In einem zweiten Schritt wurden prospektive, interventionelle Studien zu Entrectinib oder zur Vergleichstherapie gesucht (vgl. Tabelle 4-3).

In MEDLINE (inklusive den Segmenten: In Data Review, In Process, PubMed (not MEDLINE), Publisher) und EMBASE) besteht die Suchstrategie jeweils aus einem Suchblock zur Indikation NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumoren, (Begründung siehe 4.2.2, Evidenz der vorliegenden Entrectinib Studie). Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden auf „Humans“ eingegrenzt. Einschränkungen hinsichtlich Publikationsjahr, Studiendauer und Sprache wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategie zur Informationsbeschaffung in der Cochrane-Datenbank bestehen aus dem Suchblock zur Indikation NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore. Einschränkungen hinsichtlich Publikationsjahr, Studiendauer und Sprache wurden nicht vorgenommen.

In Anhang 4-A bis Anhang 4-D sind die detaillierten Strategien für die Suche nach relevanten Studien in der Indikation NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore dokumentiert.

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 (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.

Recherche in der Indikation NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore

Die systematische Suche in Studienregistern zur Identifikation von relevanten Studien wurde am 09.06.2020 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) durchgeführt. Gesucht wurde jeweils mit Suchbegriffen für die Indikation NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore. 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 4.3.1.1.3 und4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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

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 –ergebnissen[1]. 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 wurde am 24.06.2020 zum zu bewertenden Arzneimittel über die offene Textsuche durchgeführt.

Die Webseite des G-BA wurde am 24.06.2020 zur ZVT patientenindividuelle Therapie im Anwendungsgebiet NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore durchsucht.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 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 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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 (24). Die Bewertung erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte.

Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (25). 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 Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 ALKA, STARTRK-1, STARTRK-NG erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements (Vorgaben für interventionelle Studien) in Anhang 4-G. Als Informationsgrundlagen wurden Studienprotokoll und Studienbericht 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.

---

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

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

Patientencharakteristika

Die Darstellung der Patientencharakteristika (demographisch, allgemein, krankheitsspezifisch) zeigt, inwiefern die in der STARTRK-2 untersuchte Patientenpopulation die generelle Patientenpopulation widerspiegelt und damit repräsentativ für Patienten mit einem NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumor 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
    - Alter
    - Altersgruppe
    - Geschlecht
    - Geografische Region
    - Ethnische Zugehörigkeit
    - Body Mass Index (BMI) bei Studienbeginn
    - ECOG-PS oder Karnofsky/Lansky-PS bei Studienbeginn
2. Krankheitsspezifische Charakteristika
    - Tumorentität
    - ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn, die durch das verblindete unabhängige Bewertungsgremium (Blinded independent central review; BICR) bestätigt wurde
    - Vorherige systemische Tumortherapie
    - Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien
    - Vorherige ZNS-Strahlentherapie

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)
  - Intrakranielle ORR
  - Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, Duration of response)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS, Progressive free survival)
  - Zeit bis zum ZNS-Progress
  - EQ-5D VAS
  - EORTC QLQ-30-Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-30
- 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 fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (25). 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 und progressionsfreies Überleben sowie der Endpunkte zur Symptomatik herangezogen. Für Patienten mit ZNS-Metastasen werden zusätzlich die Ergebnisse der Endpunkte zum ZNS-Ansprechen berücksichtigt.

Tumoransprechen

Therapieziele bei Patienten im palliativen Stadium sind neben der Lebensverlängerung die Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums sowie die Linderung von belastenden Begleitsymptomen. Bei Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium, bei denen eine Therapie

(z.B. Amputation) zu schwerer Morbidität führen würde, ist Tumoransprechen die Voraussetzung für eine Reduktion des Tumors und das Ermöglichen einer Therapie, die explizit nicht zu schwerer Morbidität führt (z.B. Resektion). Bei Patienten im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen essentiell zur Kontrolle des Tumorwachstums und begleitender, belastender Symptome. 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 verlängert werden. Die bestehende Symptomatik kann sich durch das Therapieansprechen bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant. Im vorliegenden Dossier wird das Tumoransprechen anhand der Endpunkte ORR und der DOR gemessen.

- Objektive Ansprechrate (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 (16). Das Therapieansprechen verzögert die Zeit bis zur Tumorprogression und kann die Prognose der Patienten verbessern (13, 23). Es ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrate abgebildet werden, einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben (26–28).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs. Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien stellt für die DGHO einen relevanten Grund für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung dar (29).

- 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 (18). Die Mehrzahl der Patienten mit einem NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumor wird 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 (15). Eine möglichst lang andauernde DOR ist für die Patienten relevant, um ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu erhalten. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen oft mit einem direkten Nutzen für den Patienten verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von den Patienten als positiv empfunden (30).

Intrakranielles Tumoransprechen

Eine große Herausforderung bei soliden Tumoren ist die Behandlung von Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS), welche mit Fortschreiten der Tumorerkrankung häufig entstehen (31). Hirnmetastasen haben unmittelbare, negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität des Patienten (32). Viele systemische Therapien zeigen nur begrenzte ZNS-Wirksamkeit (31, 33). Hirnmetastasen können eine Vielzahl von Symptomen auslösen, wie beispielsweise Kopfschmerzen, kognitive Defizite, Ataxie, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen (34–38). Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine gravierende Belastung für Patienten dar und reduzieren deren Lebensqualität (39–42).

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 Tumoransprechen im ZNS eine große Bedeutung zu.

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

- Intrakranielle objektive Ansprechrate (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 (16). Das intrakranielle Ansprechen ist die Voraussetzung für die Reduktion der Hirnmetastasen und die Kontrolle ihres Wachstums. Bei Patienten mit Hirnmetastasen ist die iORR ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung bzw. das Auftreten der Symptomatik verzögert werden kann (43). Gleichzeitig kann bei asymptomatischen Patienten 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 (32, 44, 45). 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 (46). Zudem steigt mit einer ZNS-Progression die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung. Diese ist bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen oder einem schlechten Performance Status indiziert (38). Die

damit verbundenen langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität sollten so lange wie möglich hinausgezögert werden (35).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist keine kurative Therapie indiziert. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (17). Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren 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. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (20). Die DGHO betrachtet PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (19).

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein patientenrelevanter Therapieeffekt (47). Die Besserung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant (24, 25). Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen, zum Beispiel beim Lungenkarzinom, akzeptiert worden (48–50). Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (51).

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 (52) und daher in onkologischen Studien zum Einsatz kommt (53). 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 (47). Das zur Bewertung des Gesundheitszustands verwendete Messinstrument (EQ-5D VAS) ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen, zum Beispiel beim Lungenkarzinom, akzeptiert worden. Veränderungen des Gesundheitszustands um 10 Punkte sind als klinisch relevant zu bewerten (54).

3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, IQWiG-Methodenpapier und G-BA-

Verfahrensordnung als patientenrelevant (24, 25). Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden (25). Diese Anforderung ist für den QLQ-C30 erfüllt. Das Instrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden (48, 49). Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (51).

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 schwerwiegenden UE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Die Auswertungen der Verträglichkeit nach System Organ Class nach MedDRA (SOC)/Preferred Terms nach MedDRA (PT) 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 (24, 25, 47).

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 lokal fortgeschrittenen, metastasierten Tumor und führt zu hohen Ansprechraten mit breite 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.

Analyse binärer Endpunkte

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

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) und EQ-5D VAS werden die metrisch skalierten Subskalen mittels TTE-Analysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (Minimal important difference, 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 unterscheiden. Im Studienbericht der STARTRK-2 wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten bestätigten Verschlechterung um 10 Punkte in einer Symptomskala verwendet, während für die Analysen im vorliegenden Dossier die unbestätigte Verschlechterung betrachtet wird.

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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

[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.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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 für Patienten mit NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren durchgeführt (STARTRK-2, ALKA372-001, STARTRK-1 und STARTRK-NG). Die STARTRK-2 ist eine Phase II-Studie mit Basket-Design. Die STARTRK-NG ist eine offene, multizentrische Phase I/II-Dosis-Eskalationsstudie mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die rezidivierte oder refraktäre solide Tumore mit NTRK-Fusion aufweisen. Die ALKA372-001 sowie STARTRK-1 waren Phase I/Ib-Dosiseskalationsstudien. Die Therapieregime der ALKA372-001, STARTRK-1 und STARTRK-NG wurden im Rahmen der Literatur- und Studienregisterrecherche aufgrund ihrer Abweichung von der Zulassungsdosierung ausgeschlossen (Zulassungsdosierung Erwachsene: 600 mg einmal täglich; Dosierung in ALKA372-001: Titrationsdesign mit Anfangsdosis 100 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF), 200 mg/m^2 KOF, 400 mg/m^2 KOF; Dosierung in STARTRK-1: Titrationsdesign mit Anfangsdosis 100 mg/m2 KOF Entrectinib einmal täglich; Zulassungsdosierung Kinder und Jugendliche: 300 mg/m^2 KOF; Dosierung in STARTRK-NG: Dosiseskalation: 250 mg/m^2 KOF, 400 mg/m^2 KOF, 550 mg/m^2 KOF, 750 mg/m^2 KOF). Da jedoch ein Teil der Patienten in diesen Studien die korrekte Dosis gemäß Zulassung erhalten

[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.

haben kann, werden Daten dieser Patienten im Anhang 4-G als ergänzende Evidenz zunächst separat und anschließend gepoolt mit STARTRK-2 dargestellt. Die Methodik des Poolings wird im Rahmen der Ergebnisdarstellung beschrieben (Anhang 4-G).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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.

Tumoransprechen

In der STARTRK-2 wurde das Tumoransprechen sowohl durch ein BICR als auch durch Prüfarztbewertung erfasst. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung durch das BICR. Die Ergebnisse nach Prüfarztbewertung werden jeweils als Sensitivitätsanalysen in einer Tabelle und im Text dargestellt.

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 4-4 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	Naïve	A priori
	Vorbehandelt	
Molekulare Testung	Lokal	A priori
	Zentral	
BICR-bestätigte messbare Erkrankung zu Baselinge und erhielt eine Dosis Entrectinib	Ja	A priori
	Nein	
Prüfarzt-bestätigte messbare Beteiligung des ZNS	Ja	Post hoc
	Nein	
NTRK-Gene (NTRK1 vs. NTRK2 vs. NTRK3)	NTRK1	A priori
	NTRK2	
	NTRK3	
Genumlagernungen	div.	A priori

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 darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 ist[12].

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).

[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, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

Es wurden im Anwendungsgebiet NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore keine Studien mit patientenindividueller Therapie mit Auswahl von Best-Supportive-Care oder antineoplastischer Standardtherapie identifiziert. Folglich konnten keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

Vergleichende klinische Studien sind bei seltenen Krebsarten – insbesondere bei tumorunabhängigen Arzneimitteln mit varierenden Therapieoptionen – eine Herausforderung. Um einen Anhaltspunkt für eine vergleichende Evidenz zu erhalten, wurde ein intraindividueller Vergleich des PFS bzw. zur Zeit bis zur nächsten Behandlung erstellt (55).

[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.

Im Hinblick auf die Einschätzung des intraindividueller Vergleichs im Larotrectinib-Verfahren wird in diesem Dossier auf die Darstellung verzichtet (56).

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 4-5: 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 4-5 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: 26.06.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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

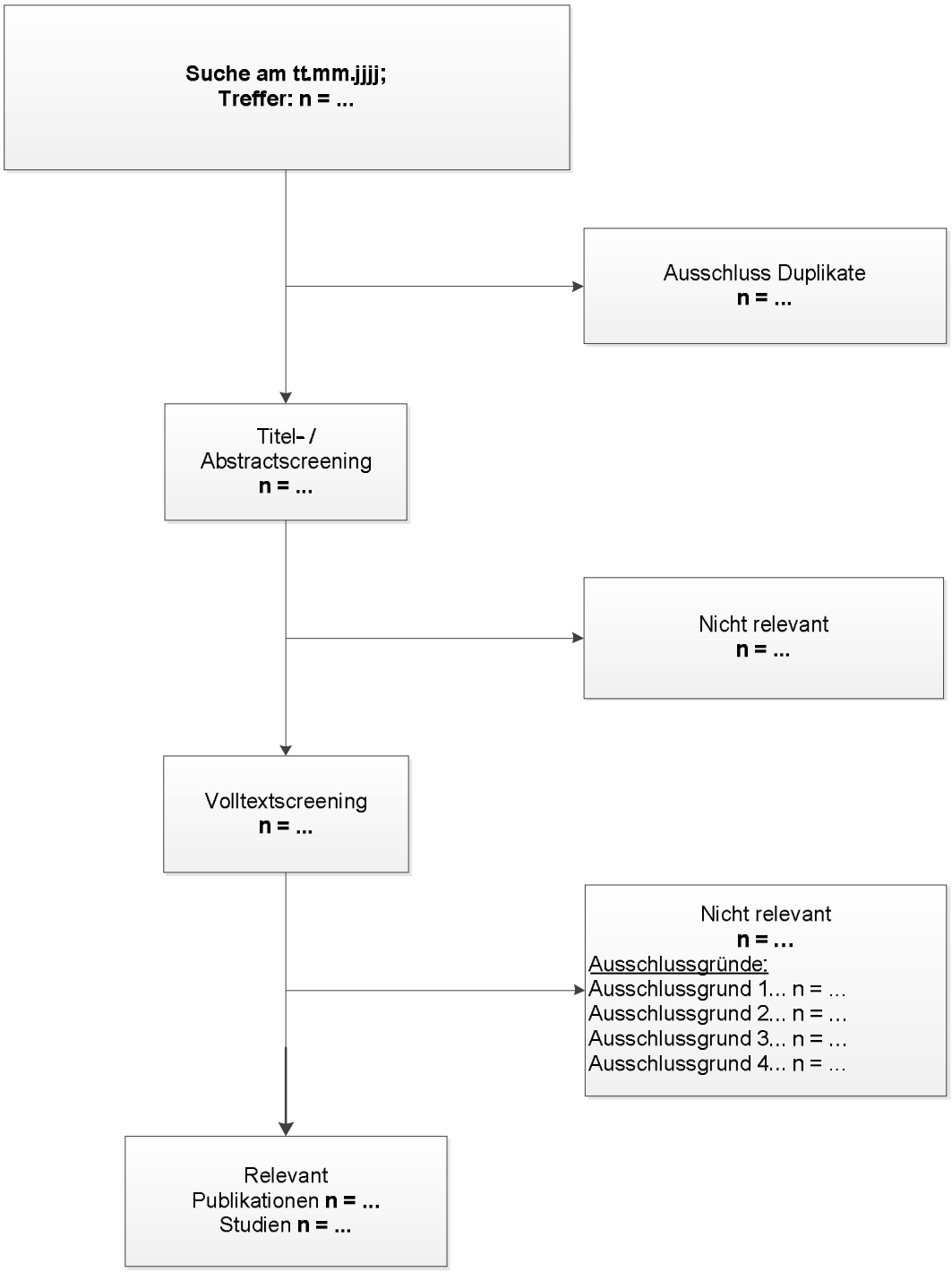
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche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


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- / Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = ...
Ausschlussgrund 3... n = ...
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen n = ...
Studien n = ...

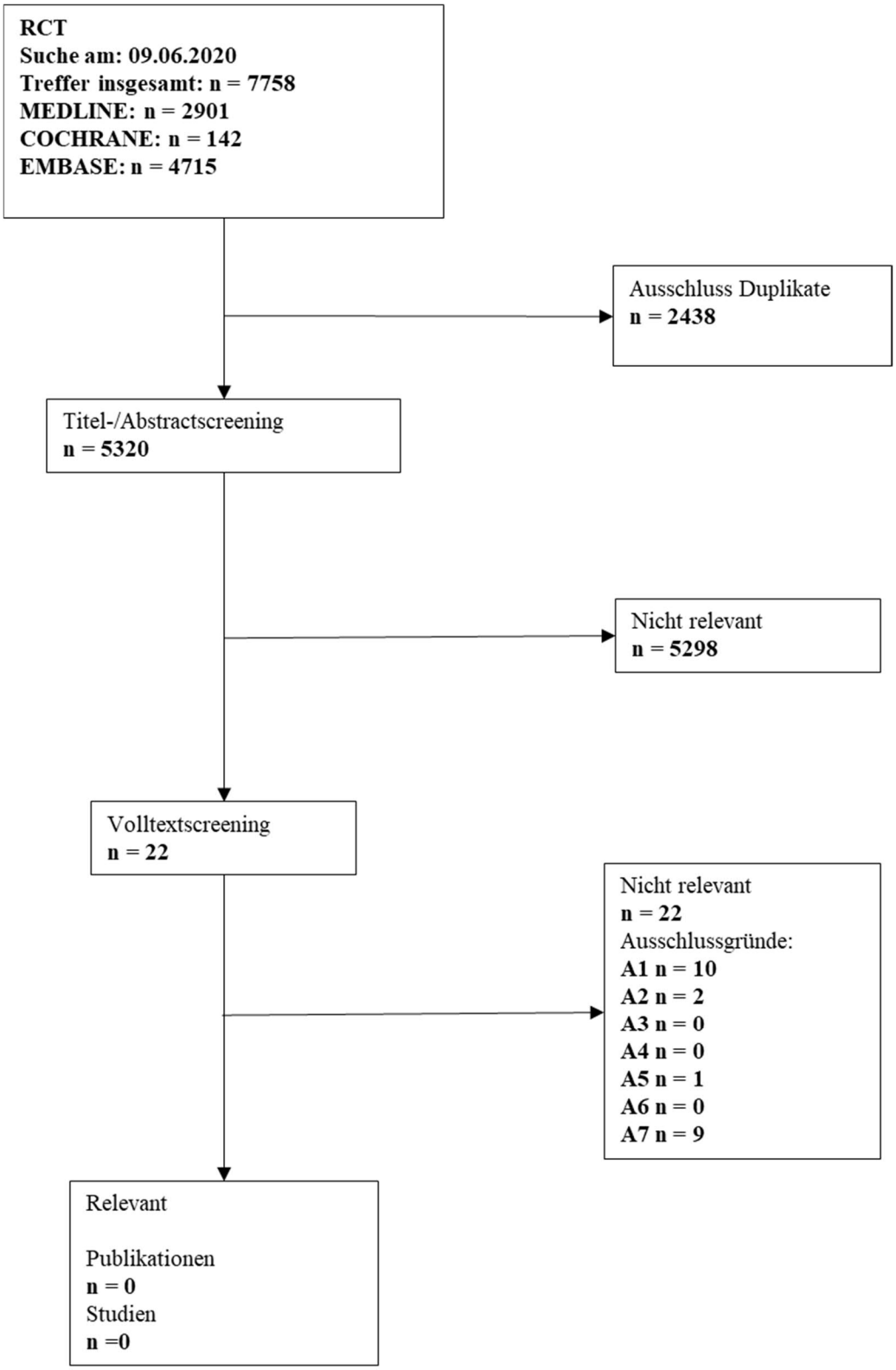


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib wurde am 09.06.2020 in den Datenbanken MEDLINE®, CENTRAL und EMBASE® durchgeführt.

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 7758 Treffer identifiziert, davon 2901 in MEDLINE, 142 in Cochrane (CENTRAL) und 4715 in EMBASE. Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 5320 Treffer zur Vorselektion für die Bewertung von Titel und Abstract. Im Rahmen der Vorselektion wurden 5298 Treffer von beiden Reviewern ausgeschlossen. Es wurden 22 Treffer im Volltext bewertet (Abbildung 4-1). Davon wurden 22 ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Es wurden keine Literaturstellen im Rahmen der Bewertung des Volltextes als relevant erachtet.

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. Die Recherche wurde bei einarmigen Studien der weiteren Untersuchungen fortgesetzt (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 4-5) 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 4-7: 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 4-7 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: 09.06.2020

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Ergebnisberichten: Nicht zutreffend, da keine RCT gefunden wurden

Studien aus der Suche auf der Website des G-BA: Die Webseite des G-BA wurde zu Entrectinib durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

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 4-5) 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 4-8: 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 4-8 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: 24.06.2020

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) 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 4-9: 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						

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-10: 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 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-14: 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 Verlaufs-beobachtungen 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: 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.

Nicht zutreffend

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.

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann 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 4-18 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: 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>**
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*

Nicht zutreffend

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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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.

Nicht zutreffend

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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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.

Nicht zutreffend.

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 Sudien, 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 4-29: 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		Entrectinib, 600 mg
ALKA372-001	ja	ja	laufend		Titrationsdesign mit Anfangsdosis Schema A 100 mg/m2 KOF, Schema B: 200 mg/m2 KOF;Schema C: 400 mg/m2 KOF
STARTRK-1	ja	ja	laufend		Titrationsdesign mit Anfangsdosis 100 mg/m2 KOF Entrectinib einmal täglich
STARTRK-NG	ja	ja	laufend		Titrationsdesign mit Anfangsdosis 250 mg/m2 KOF, 400 mg/m2 KOF, 550 mg/m2 KOF, 750 mg/m2 KOF Entrectinib einmal täglich
JPRN-UMIN000039529	nein	ja	laufend	laufend	Entrectinib 600 mg einmal täglich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen aus Tabelle 4-5 ist der.09.06.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ALKA372-001	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

Die bestmögliche klinische Evidenz zu Entrectinib stammt aus der einarmigen Phase II-Studie STARTRK-2 mit Basket-Trial-Design, die zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wird.

Die Phase I/Ib/II-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.

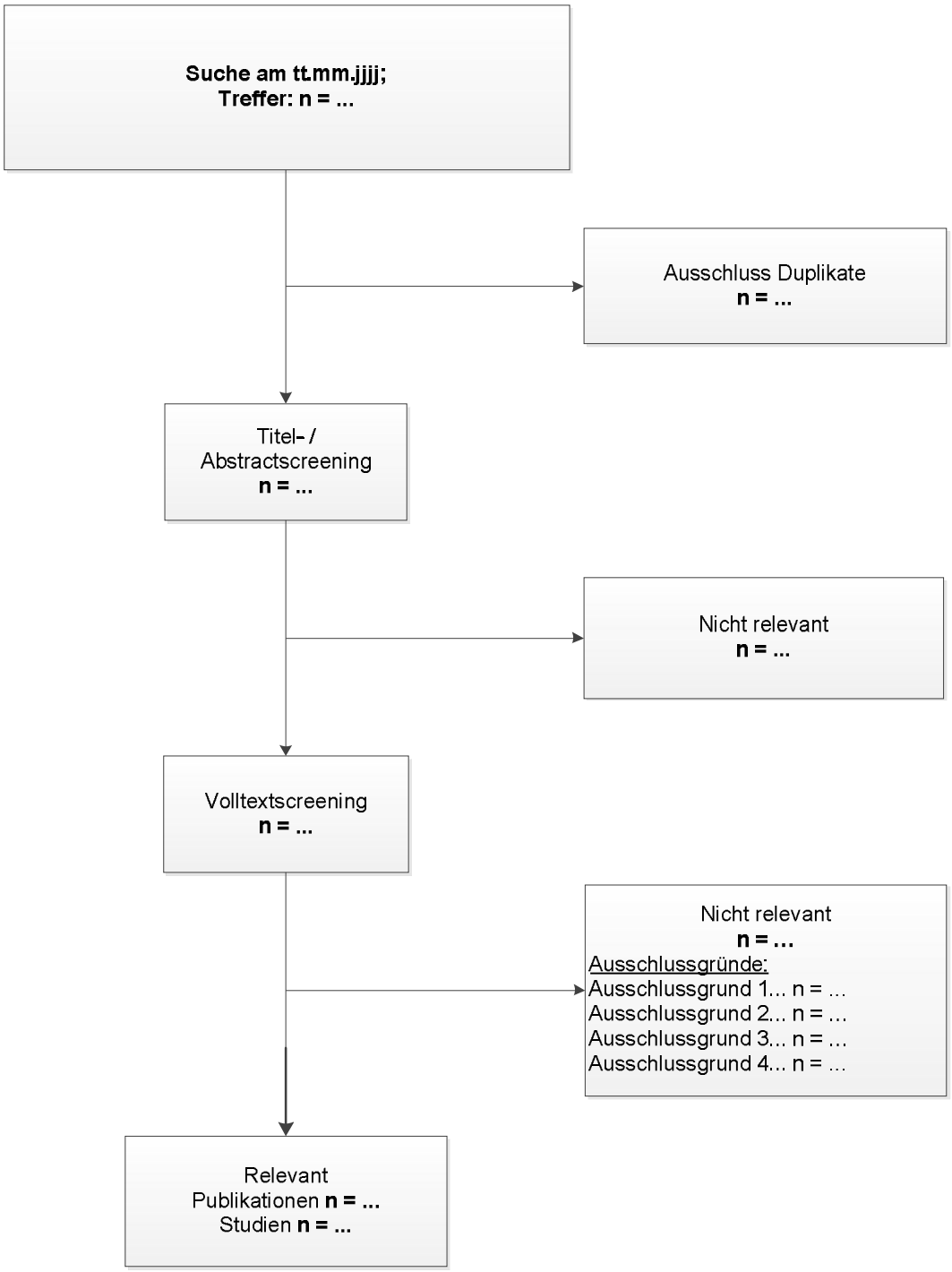


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

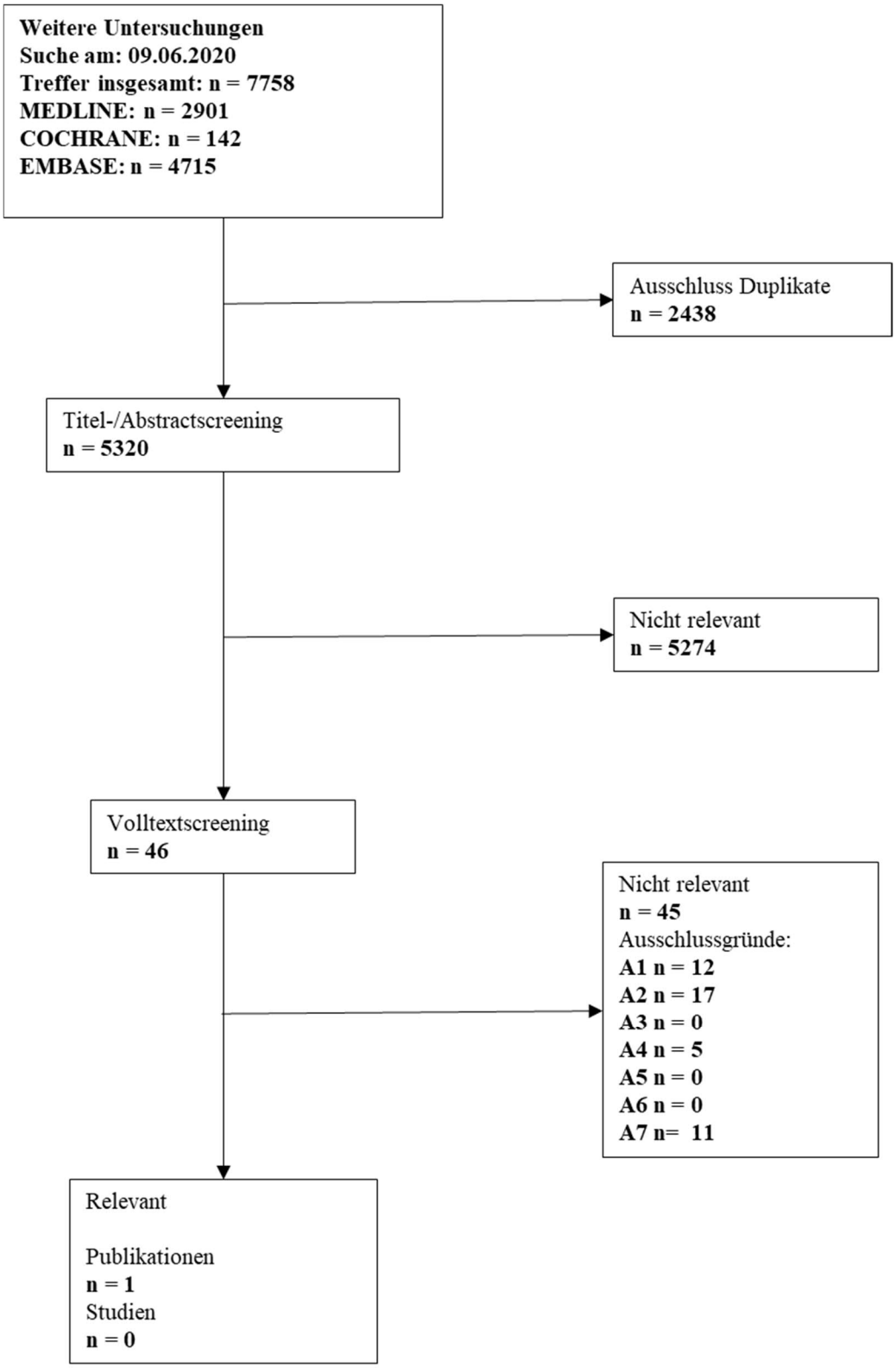


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib und der ZVT.

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde am 09.06.2020 in MEDLINE, EMBASE sowie in Cochrane (Central) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A4 dokumentiert.

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 7758 Treffer identifiziert, davon 2901 in MEDLINE, 142 in Cochrane und 4715 in EMBASE. Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 5320 Treffer für die Vorselektion anhand der Bewertung von Titel und Abstract gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien. Im Rahmen der Vorselektion wurden 5274 Treffer von beiden Reviewern ausgeschlossen. Es wurden 46 Treffer im Volltext bewertet (siehe Abbildung 4-4). Davon wurden 45 ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Es wurde eine Literaturstelle als relevant erachtet, die sich auf die STARTRK-2 Studie bezieht (alle anderen Publikationen verwenden einen Patientenpool inklusive Patienten aus ALKA372-001 und STARTRK-1) (57).

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 4-29) 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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
STARTRK-2	clinicaltrials.gov (58) ICTRP (59) EUCTR (60)	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 4-31 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 09.06.2020

Bei der Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Ergebnisberichten wurden keine relevanten Einträge identifiziert.

Stand: 24.06.2020

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 4-32*) 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 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Weitere Untersuchungen 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				

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

Die Webseite des G-BA wurde zur ZVT Patienten individuelle Therapie unter Auswahl von Best-Supportive-Care und antineoplastischer Standardtherapie durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

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: 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 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Phase II						
START RK-2	ja	ja	nein	ja (61)	Ja (60, 58, 59)	nein

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Die bestmögliche klinische Evidenz zu Entrectinib stammt aus der einarmigen Studie STARTRK-2. Die Phase I/Ib/II-Dosiseskalationsstudien ALKA372-001, STARTRK-1 sowie STARTRK-NG werden als ergänzende Evidenz 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 4-34: 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** <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 Studie rekruitiert weiterhin Patienten Datenschnitte: NDA: ECOD: 30.11.2017 CCOD: 31.05.2018 EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD: 30.04.2018 CCOD 31.10.2018	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	**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 • Beurteilung der Populationspharmako kinetik (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 Ereignisse (PRO)

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 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

STARTRK-2 **NTRK EE**		
Datenschnitt	**NDA**	**NTRK-EMA-Wirksamkeit**
N	51	**71**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	21 (41,2 %)	34 (47,9 %)
Weiblich	30 (58,8 %)	37 (52,1 %)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	57,2 (14,4 %)	56,6 (14,6 %)
Median	58	57
Q1, Q3	48,0; 67,0	48,0, 67,0
Min, Max	21; 83	21; 83
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
18 – 64	32 (62,7 %)	46 (64,8 %)
65 – 74	13 (25,5 %)	15 (21,1 %)
≥ 75	6 (11,8 %)	10 (14,1 %)
Geografische Region, n (%)		
Nord- und Südamerika	35 (68,6 %)	42 (59,2 %)
Europa	12 (23,5 %)	19 (26,8 %)
Asien	4 (7,8 %)	10 (14,1 %)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Weiß	40 (78,4 %)	49 (69,0 %)
Asiatisch	7 (13,7 %)	13 (18,3 %)
Schwarz	0	2 (2,8 %)
Unbekannt	4 (7,8 %)	7 (9,9 %)
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	50	70
Mittelwert (SD)	25,83 (5,40)	25,27 (5,63)
Median	24,64	24,32
Q1,Q3	23,01; 29,29	22,48; 27,77
Min, Max	15,9; 41,1	15,0, 42,0
ECOG Performance Status, n (%)		

0	23 (45,1 %)	30 (42,3 %)
1	22 (43,1 %)	31 (43,7 %)
2	6 (11,8 %)	10 (14,1 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Stadium der Erkrankung bei Studienbeginn, n (%)		
Lokal fortgeschritten	2 (3,9 %)	2 (2,8 %)
Metastatische Krankheit	49 (96,1 %)	69 (97,2 %)
Entitäten, n (%)		
Speicheldrüsenkarzinom (MASC)	6 (12,0 %)	12 (16,9 %)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	9 (18,0 %)	12 (16,9 %)
Weichteilsarkom[1]	9 (17,6 %)	11 (15,5 %)
Brustkrebs (nicht-sekretorisch)	2 (4,0 %)	2 (2,8 %)
Brustkrebs (Sekretorisch)	3 (6,0 %)	4 (5,6 %)
Kolorektalkarzinom	3 (6,0 %)	6 (8,5 %)
Cholangiokarzinom	1 (2,0 %)	1 (1,4 %)
Bauchspeicheldrüsenkrebs	3 (6,0 %)	3 (4,2 %)
Gastrointestinalkarzinom (andere)	0	1 (1,4 %)
Endometriumkarzinom	1 (2,0 %)	1 (1,4 %)
Ovarialkarzinom	1 (2,0 %)	1 (1,4 %)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	3 (6,0 %)	4 (5,6 %)
Schilddrüsenkrebs (andere)	2 (4,0 %)	3 (4,2 %)
Neuroblastom	0	1 (1,4 %)
Neuroendokriner Tumor	3 (6,0 %)	4 (5,6 %)
Gastrointestinaler Stromatumor	1 (2,0 %)	2 (2,8 %)
Zervikales Adenosarkom	1 (2,0 %)	1 (1,4 %)
Entdifferenziertes Chondrosarkom	1 (2,0 %)	1 (1,4 %)
Sarkom der follikulären dendritischen Zellen	1 (2,0 %)	1 (1,4 %)
Unbekannt	1 (2,0 %)	0
ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn		
ja	10 (19,6 %)	15 (21,1 %)
nein	41 (80,4 %)	56 (78,9 %)
Vorherige systemische Tumortherapie		
ja	31 (60,8 %)	71 (100 %)
nein	20 (39,2 %)	0
Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien		
Keine	20 (39,2 %)	27 (38,0 %
1	3 (5,9 %)	5 (7,0 %)
2 oder mehr	28 (54,9 %)	39 (54,9 %)
Vorherige ZNS-Strahlentherapie		

n	11	18
ja	11 (21,6 %)	17 (23,9 %)
nein	0	1 (1,4 %)
keine ZNS-Metastastasen zu Studienbeginn	40 (78,4 %)	53 (74,6 %)

NTRK EE: Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1, mit ≥ 6 Monate Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens (siehe Tabelle 4-36)

Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018 (siehe Tabelle 4-37)
[1]Weichteilsarkome: endometriales Stromasarkom, maligner peripherer Nervenscheidentumor, Sarkom ohne nähere Angaben, pleomorphes undifferenziertes Sarkom

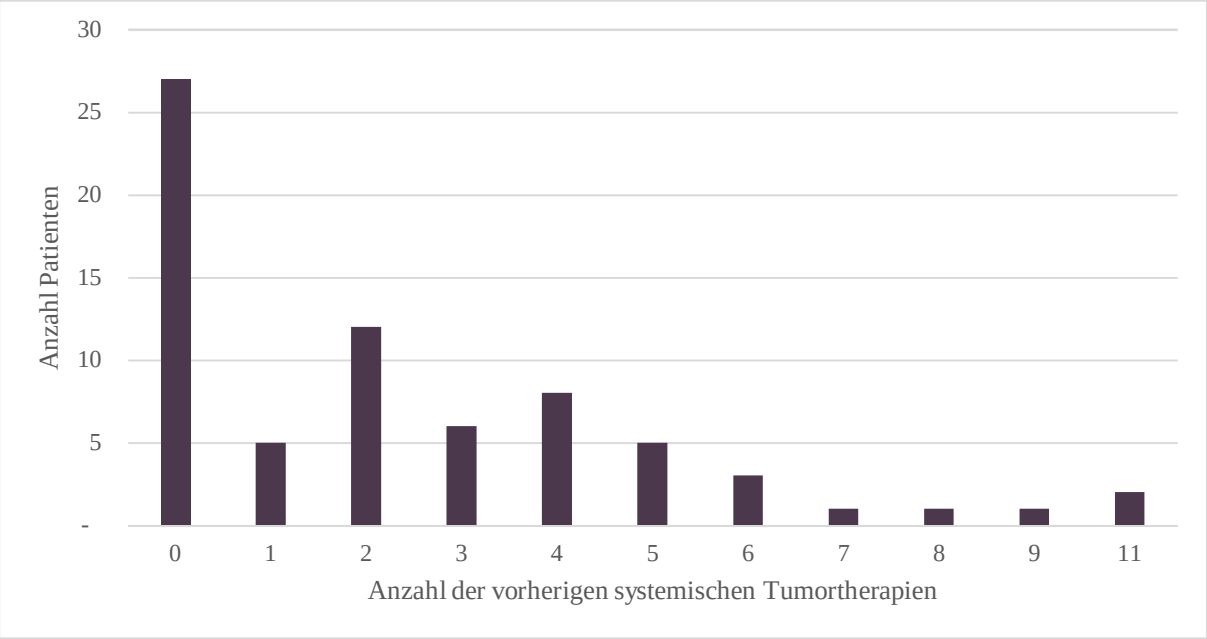


Abbildung 4-5: Anzahl der Patienten im Verhältnis zur Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien

Daten zu Patienten mit primären Hirntumoren und zu pädiatrischen Patienten werden in der gepoolten Analyse dargestellt. Diese Analyse ist in Anhang 4-G zu finden.

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/Ib/II-Dosiseskalationsstudien ALKA372-001, STARTRK-1 sowie STARTRK-NG werden als ergänzende Evidenz im Anhang 4-G darstellt.

Es werden Daten zu allen Tumorentitäten mit ≥ 10 Patienten dargestellt, um diese historischen Daten der gesamten Entität (ungeachtet des Vorliegens einer NTRK-Fusion) gegenüberzustellen. Die Tumorentitäten mit ≥ 10 Patienten sind das NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive NSCLC, das NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive MASC und die NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven Weichteilsarkome.

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

STARTRK-2

STARTRK-2 ist eine offene, multizentrische, internationale Phase II-Basket-Studie mit Entrectinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren, die eine NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung (Fusion) aufweisen. Im Folgenden werden nur Informationen zur Zielpopulation der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren dargestellt. Die Patientenpopulations-Baskets enthalten den folgenden Sub-Basket:

- NTRKf+ solide Tumoren

Patienten, die für die primären Endpunkte der Studie nicht auswertbar sind (z. B. nicht messbare Erkrankung, weitere Treibermutationen usw.), werden in einen „nicht auswertbar“ Basket aufgenommen. Für die Bewertung der Sicherheit werden diese Patienten mitberücksichtigt (Gesamt SE-Population).

Auf der 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 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 molekulare Einwilligung). 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 Einverständnisformular für das Screening für die klinische Studie besteht (Einverständniserklärung für klinische Studien). Die beiden Zustimmungsprozesse sind voneinander unabhängig.

Die Patienten werden bestimmten Baskets zugeordnet. Abhängig von den einzelnen Patientengruppen ist eine vorherige systemische Behandlung zulässig. Einzig eine Vortherapie mit TRK-Inhibitoren bei Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren nicht zulässig.

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 dem Patienten weiterhin klinischen Nutzen bringt.

Patienten, die die Studienbehandlung abbrechen, verbleiben in der Nachbeobachtungsperiode bis zum Tod, bis zum „Lost to follow-up“ oder dem Widerruf der Zustimmung 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 unerwünschter Ereignisse, klinische Labortests (Hämatologie, Biochemie, Gerinnung, Lipid-Panel und Urinanalyse) und Arztbesuche, einschließlich körperlicher Untersuchung, Augenuntersuchung, Vitalfunktionen und EKGs, beurteilt.

Tumoruntersuchungen (Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie [MRT]) von Brust, Bauch, Becken (je nach Tumortyp) und gegebenenfalls Knochen und/oder Gehirn werden am Ende von Zyklus 1 und alle 8 Wochen danach durchgeführt. Alle CT- und MRT-Scans werden von einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (blinded independent central review, BICR) unter Verwendung der Bewertungskriterien für Ansprechen bei soliden Tumoren (RECIST) v1.1 und der Bewertung des Ansprechens bei neuroonkologischen Kriterien (ZNS-RECIST).

Primärer Endpunkt

- Bestimmung der ORR von Entrectinib gemäß BICR

Sekundäre Endpunkte

- Bestimmung der DOR von Entrectinib gemäß BICR

- Bestimmung der iORR von Entrectinib und der Zeit bis zum ZNS-Progress (ZNS-PFS) bei Patienten mit messbarer ZNS-Erkrankung zu Studienbeginn, wie vom BICR unter Verwendung von ZNS-RECIST 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 gemeldeten 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 I/Ib/II-Studien STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG ausgewertet und werden wie in Tabelle 4-36 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. NTRK EE (Efficacy Evaluable)gilt als relevanteste Analyse-Population, da in der STARTRK-2 bereits zu Beginn die zulassungskonforme Dosis verabreicht wurde und alle patientenrelevanten Endpunkte erhoben wurden. NTRK SE (Safety Evaluable) gilt als relevanteste Verträglichkeits-Analysepopulation da hier alle Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, enthalten sind.

Tabelle 4-36: Analysepopulationen innerhalb von STARTRK-2 und den ergänzend dargestellten Phase I/II-Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung der Analyse-population	**Patienten der Analysepopulation aus folgenden Studien**	**Beschreibung der Analysepopulation**	**Analysierte Endpunkte**	**Darstellung im Dossier**
NTRK EE	STARTRK-2	Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1, mit ≥ 6 Monate Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens.	Wirksamkeit	4.3.2.3.3

NTRK EE-ZNS-RECIST		Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren mit messbarer Erkrankung gemäß ZNS-RECIST v1.1 mit ≥ 6 Monate Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens.		4.3.2.3.3.2
Gepoolte NTRK EE	STARTRK-2 plus einzelne Patienten aus STARTRK-1, ALKA-372-001, STARTRK-NG	Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1.1, ZNS-RECIST und/oder RANO, je nachdem welche Kriterien anwendbar sind, mit ≥ 6 Monate Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens.		Anhang 4-G
NTRK SE	STARTRK-2	Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren , die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben	Verträglichkeit	4.3.2.3.3.7
Gepoolte NTRK SE	STARTRK-2 plus einzelne Patienten aus STARTRK-1, ALKA-372-001 und STARTRK-NG			Anhang 4-G
Gesamt SE	STARTRK-2	Alle in Patienten, die in die genannten Studien 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	4.3.2.3.3.7
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

Die im Dossier dargestellten Datenschnitte sind in Tabelle 4-37 dargestellt. Alle Datenschnitte wurden im Zulassungsverfahren von der EMA gefordert. Einzige Ausnahme bildet der „D75“, der im Rahmen des Verträglichkeits-Updates im Zulassungsverfahren von der FDA gefordert wurde und wird der Vollständigkeit-halber in Modul 5 eingereicht. Die für die

Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert. EMA-NTRK-Wirksamkeit gilt als relevantester Datenschnitt für die Wirksamkeit, da dieser von der Zulassungsbehörde gefordert war und die STARTRK-2 weiterhin rekruitert. In diesem Zusammenhang enthält der aktuellste Datenschnitt am meisten Informationen. Die Zeiträume zwischen dem Enrollment cut-off date und Clinical cut-off date der Wirksamkeitsdatenschnitte beruhen auf der Bestätigung des Tumoransprechens (mind 6 Monate, vgl. Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: 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 Zulassungs-dokument**
NDA	30.11.2017/ 31.05.2018	Wirksamkeit	NTRK EE (51) NTRK EE-ZNS-RECIST (10)	4.3.2.3.3 4.3.2.3.3.2; 4.3.2.3.3.3	(61)
		Verträglichkeit	NTRK SE (63) Gesamt SE (206)	4.3.2.3.3.7 Modul 4A	(61)
FDA-D75	30.11.2017/ 31.10.2018	Verträglichkeit	Gesamt SE (355)	-	(62)
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**31.04.2018/ 31.10.2018**	**Wirksamkeit**	**NTRK EE (71)** **NTRK EE-ZNS-RECIST (16)** Gepoolte NTRK EE[1] (74)	**4.3.2.3.3** **4.3.2.3.3.2; 4.3.2.3.3.3** Anhang 4-G	**(63)**
EMA-Verträglichkeit	**31.10.2018/ 31.10.2018**	**Verträglichkeit**	**NTRK SE (108)** Gesamt SE (332) Gepoolte NTRK-SE (113) Gepoolte Gesamt SE[1] (504)	**4.3.2.3.3** Modul 4A Anhang 4-G Anhang 4-G	Anhang 4-G (64)

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
[1]aus 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.**

Studienpopulation

Zum Datenschnitt EMA-Verträglichkeit wurden 108 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 eingeschlossen und mit Entrectinib behandelt. Die Patienten wurden an 84 Prüfstellen in 15 Ländern weltweit rekrutiert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

STARTRK-2

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu Entrectinib (siehe Tabelle 4-35) auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund fehlender Daten zu NTRK+ soliden Tumoren, insbesondere zu NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, nicht überprüft werden. Dennoch wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen, da kein Grund zur Annahme besteht, dass die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten nicht mit denen von deutschen Patienten übereinstimmen würden.

In der NTRK+-Population der STARTRK-2-Studie betrug das durchschnittliche Alter 57 Jahre (Median: 57 Jahre; Min-Max: 21 – 83 Jahre). 65 % der Patienten waren jünger als 65 Jahre. 52 % der in die Studien eingeschlossenen Patienten waren weiblich. In die STARTRK-2-Studie wurden überwiegend Patienten aus Nord- und Südamerika und Europa eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten waren weiß (69 %).
Der Allgemeinzustand der Patienten wurde mittels des ECOG-PS erfasst. Die Patienten der NTRKf+-Population wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2 (42 % bzw. 44 % bzw. 14 %) auf.

Entsprechend der Prävalenz von NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Erwachsenenalter kann man zwei Gruppen unterscheiden: Bei prinzipiell häufig vorkommenden Tumorentitäten wie dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, Non-small cell lung cancer) oder dem kolorektalen Karzinom (CRC, Colorectal cancer) beobachtet man eine niedrige Prävalenz (65, 66), wohingegen bei einigen seltenen Tumoren wie dem sekretorischen Mammakarzinom (67–69) oder einer Art von Speicheldrüsenkarzinom (Mammary analogue secretory carcinoma, MASC) NTRK-Fusionen als pathognomonisch gelten (70, 71). Auch bei pädiatrischen Patienten wurden NTRK-Fusionen als onkogene Treibermutationen beschrieben. Hierzu zählen Tumore wie das infantile Fibrosarkom (IFS) (72–74), das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN) (75, 76) sowie das hochgradige Gliom des Kindesalters (bei Kindern < 3 Jahren Lebensalter) (29).

Zu Studienbeginn befand sich die Tumorerkrankung bei fast allen Patienten (97 %) bereits im metastasierten Stadium. Ein Viertel der Patienten (25,4 %) – und somit ein hoher Anteil – litt zu Studienbeginn unter Hirnmetastasen. 17 von 18 Patienten mit ZNS-Metastasen hatten sich vor Studieneinschluss einer Strahlentherapie unterzogen.
In der STARTRK-2 waren fast zwei Drittel der Patienten (62 %) mit einer systemischen Krebstherapie vorbehandelt. 68 Patienten (54,9 %) erhielten zwei oder mehr Vortherapien. Die Patienten bilden somit ein prognostisch ungünstiges Kollektiv ab, dem keine effektive antineoplastische Therapie (mehr) zur Verfügung steht.

4.3.2.3.2.2 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 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
STARTRK-2	OS	ORR iORR DOR PFS Zeit bis zum ZNS-Progress	EORTC QLQ-C30	Generelle Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit

	EQ-5D VAS EORTC QLQ-C30-Symptomatik

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 4-40: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK-2	Das Gesamtüberleben (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. Statistische Methoden: 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 korrspondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Anteil der zensierten Patienten wird ergänzend dargestellt. Folgende Zensierungsregeln wurde angewendet: Patienten ohne Informationen nach Studienbeginn wurden zum Tag der ersten Dosierung von Entrectinib + 1 Tag zensiert. 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. Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation **NTRK EE** und dem Datenschnitt **EMA-NTRK-Wirksamkeit** 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 4-41: 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.

Für die Ableitung des Behandlungseffektes von Entrectinib auf das OS wurden die Daten aus STARTRK-2 herangezogen. 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).

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 4-42: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**			
Datenschnitt	**Analysepopulation** **N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**medianes Überleben** **Monate** **[95 %-KI]**
NDA	51	16 (31,4)	20,9 [14,85;n.e.]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**71**	**24 (33,8)**	**23,92** **[16,03;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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson Quelle: Anhang 4-G			

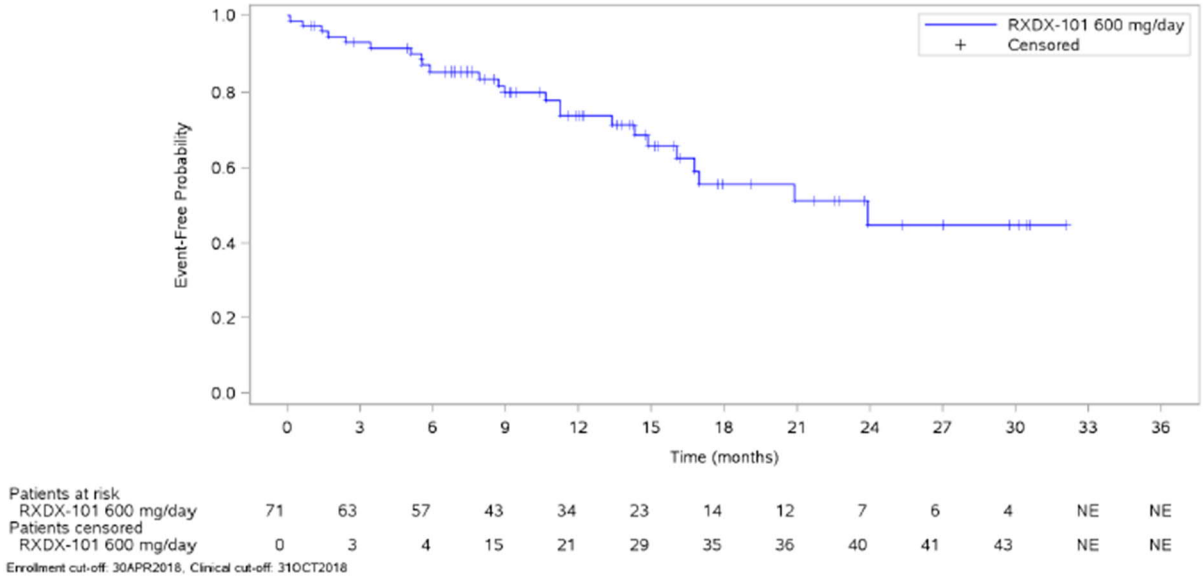


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Das mediane Überleben zum Datenschnitt EMA-NTRK-Wirksamkeit in der Studienkohorte beträgt 23,92 Monate (95 % KI [16,03; n.e.]). 33,8 % der Patienten (n = 24) in Behandlung mit Entrectinib waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes EMA-NTRK-Wirksamkeit verstorben.

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

4.3.2.3.3.2 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 4-43: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	Objektive Ansprechrate (ORR) Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Review (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1. Als Sensitivitätsanalyse wird die Bewertung des Ansprechens durch den Studienarzt herangezogen. Die Objektive Ansprechrate 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:

	- 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.
	
	<u>Bewertung des Tumoransprechens:</u>
	
	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).
	
	<u>Bildgebung</u>
	
	Die Bildgebung umfasste ein CT oder MRT der Brust, des Abdomens, des Beckens (je nach Tumorentität) und des Gehirns und/oder eine Skelettszintigrafie (wenn anwendbar).
	- Beim Screening sollte ein CT/MRT des Gehirns erfolgen, um neu diagnostizierte, unbehandelte Hirnmetastasen auszuschließen bzw. die Stabilität zuvor behandelter Hirnmetastasen zu dokumentieren.
	  o Wurden Hirnmetastasen zum Screening dokumentiert, sollte ein CT/MRT des Gehirns an jedem Bewertungstermin erfolgen.
	  o Wurden keine Hirnmetastasen zum Screening dokumentiert, sollte ein CT/MRT des Gehirns nur bei klinischer Indikation durchgeführt werden.
	- Bei Patienten mit einem primären Hirntumor musste nur ein CT/MRT des Gehirns zum Screening und im Laufe der Studie erfolgen
	- Bei einem Verdacht auf Knochenmetastasen sollte zum Screening 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 Screening 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.
	
	<u>Statistische Analyse:</u>
	
	Die vorliegende Auswertung der objektiven Ansprechrate basiert auf allen Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 6 Monate Follow-Up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (NTRK EE, siehe Tabelle 4-36). Zusätzlich zur objektiven Ansprechrate wird das zugehörige 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) nach Wilson dargestellt.
	
	Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation **NTRK EE** und dem Datenschnitt **EMA-NTRK-Wirksamkeit** und NDA

STARTRK -2	<u>Intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR)</u> Bei Patienten mit ZNS-Befall basierte die radiologische Bestätigung eines intrakranialen objektiven Tumoransprechens oder einer Progression auf den ZNS-RECIST-Kriterien und wurde ausschließlich durch einen BICR bewertet. Es sollte zum Screening und im Studienverlauf die gleiche Art der Bildgebung erfolgen.

	Die intrakranielle Objektive Ansprechrate 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: - 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. <u>Bewertung des Tumoransprechens:</u> 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). <u>Statistische Analyse:</u> Die vorliegende Auswertung der intrakraniellen Objektiven Ansprechrate basiert auf allen Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 6 Monate Follow-Up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (NTRK EE-ZNS-RECIST, siehe Tabelle 4-36). Zusätzlich zur objektiven Ansprechrate wird das zugehörige 2-seitige 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) nach Wilson dargestellt. Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation **NTRK EE-ZNS-RECIST** und dem Datenschnitt **EMA-NTRK-Wirksamkeit** und NDA.
STARTRK -2	<u>Dauer des Objektiven Ansprechens (DOR)</u> 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. Zur Methodik der Tumorerfassung ist bei der Beschreibung der Objektiven Ansprechrate beschrieben <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 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) werden über die Methoden von Brookmeyer und Crowley (1982) und Klein und Moeschberger (1997) berechnet. Patienten ohne Krankheitsprogression, die nicht innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Die Analyse der Dauer des Objektiven Ansprechens basiert auf allen Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 6 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 und eine messbare Erkrankung zeigten (NTRK EE, siehe Tabelle 4-36). Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation **NTRK EE** und dem Datenschnitt **EMA-NTRK-Wirksamkeit** 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 4-44: 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**
Objektive Ansprechrate						
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Intrakranielle Objektive Ansprechrate						
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Dauer des objektiven Ansprechens						
STARTRK-2	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Die für die Endpunkte zum Tumoransprechen berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine multizentrische interventionelle Basket-Studien mit Entrectinib als Studienmedikation. Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt Tumoransprechen als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Da die Objektive Ansprechrate den Behandlungseffekt bei Tumorerkrankungen, für die Spontanremissionen nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich sind (77), gegenüber der natürlichen Erkrankung plausibel darstellen kann, ist sie im vorliegenden Dossier ein belastbarer Endpunkt (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.

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]
NDA	51	29	56,9 [43,3;69,5]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**71**	**43**	**60,6 [48,9;71,1]**

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien; KI: Konfidenzintervall;; ORR: Objektive Ansprechrate
Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Quelle: Anhang 4-G

Laut Operationalisierung des Endpunktes ORR werden Patienten ohne eine Tumorbewertung nach Studienbeginn als Non-Responder gewertet. In der Analysepopulation aus Tabelle 4-45 lag für 4/71 (5,6 %) der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine BICR-Bewertung vor. Folglich wurde für diese Patienten eine ORR von 0 % berichtet, wodurch die ORR unterschätzt wird.

Unter Entrectinib sprachen 60,6 % der Patienten (95 % KI [48,9;71,1]) auf die Behandlung an. Die prüfarztbasierten Auswertungen bestätigten diese Ergebnisse mit einer objektiven Ansprechrate von 56,3 % (95 % KI [44,8;67,3]). Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind in Anhang 4-G zu finden.

Intrakranielle Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Intrakranielle Objektive Ansprechrate bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2
NTRK-EE-ZNS-RECIST

Datenschnitt	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n	Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]
NDA	10	5	50 [23,7; 76,3]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**15**	**7**	**46,7 [24,8; 69,9]**

BICR: Blinded Independent Central Review; BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate
95 %-KI: Wilson-Interval
Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Quelle: Anhang 4-G

Nach RECIST-Kriterien ließen sich die ZNS-Läsionen von 15 Patienten bewerten (Tabelle 4-46). Der Anteil der Patienten, die unter Behandlung mit Entrectinib ein Ansprechen der zu Studienbeginn messbaren ZNS-Läsionen zeigte, betrug 46,7 % (95 % KI [24,8; 69,9]).

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 NTRK EE			
Datenschnitt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
NDA	29	15 (51,7)	10,41 [7,13;15,05]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**43**	**19 (44,2)**	**12,91 [9,26;n.e.]**
BICR: Blinded Independent Central Review; DOR: Dauer des Ansprechens; INV: Prüfarzt/Investigator; 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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson Quelle: Anhang 4-G			

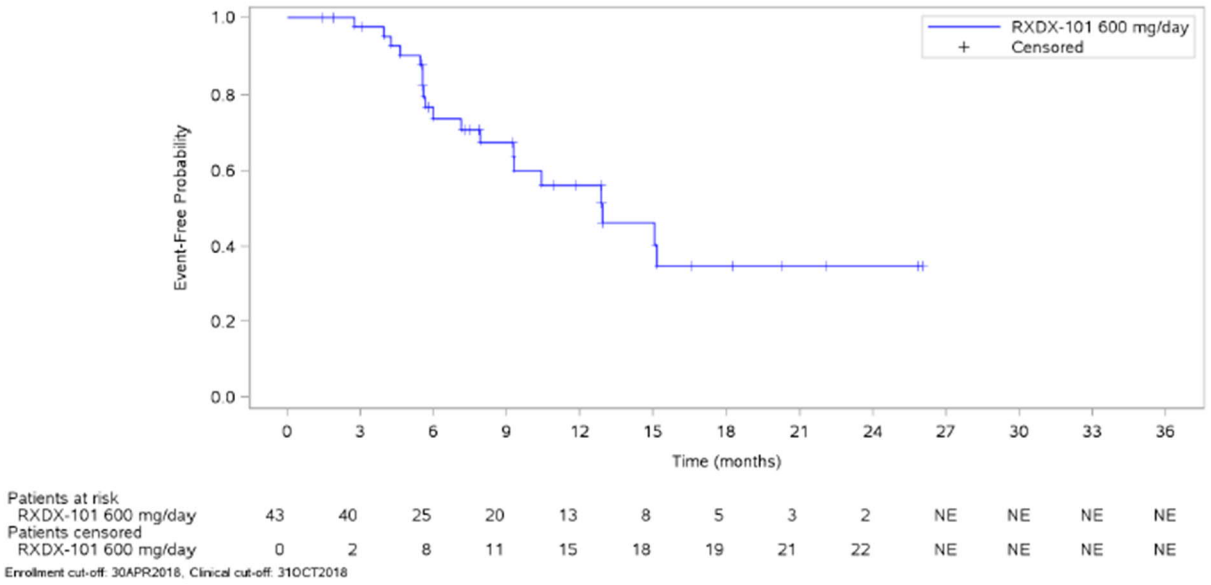


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Die mediane Dauer des Ansprechens, bewertet durch den BICR betrug unter Entrectinib 12,91 Monate (95 % KI [9,26; n.e.]).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse basierend auf der prüfarztbasierten Auswertung bestätigten die Dauer des Ansprechens unter Entrectinib mit 12,91 Monaten (95 % KI [7,43; n.e.]).

4.3.2.3.3.3 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 4-48: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	Progressionsfreies Überleben (PFS) 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 1.1. Statistische Methoden: 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. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: PFS-Daten für Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Datum der letzten Tumorerfassung zensiert. Für den Fall, dass nach der Visite zu Studienbeginn keine Tumorerfassung mehr erfolgte, wurde zum Datum der ersten Dosierung + 1 Tag zensiert. Zusätzlich galten folgende Zensierungsregeln der EMA: Für Patienten, deren Progression oder Tod nach zwei oder mehr fehlenden oder nicht auswertbaren Tumorerfassungen auftrat: Als Zeitpunkt der Progression wurde der Tag des dokumentierten Nachweises einer Progression oder Tod (was zuerst auftrat), unabhängig von fehlenden oder nicht auswertbaren Tumorerfassungen, verwendet. 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. Die vorliegende Auswertung des Progressionsfreien Überlebens basiert auf allen Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 6 Monate Follow-Up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 eine messbare Erkrankung zeigten (NTRK EE). Alle Analysen basieren auf auf der Analysepopulation **NTRK EE** und dem Datenschnitt **EMA-NTRK-Wirksamkeit** und NDA.

STARTRK -2	Zeit bis zu einem ZNS-Progress 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. Radiologische ZNS-Krankheitsprogression war definiert als das Auftreten einer neuen ZNS-Läsion, bewertet nach den ZNS-RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder der Progression einer anderen ZNS-Läsion nach den ZNS-RECIST-Kriterien. Um die Röntgenexposition zu minimieren, waren für Patienten ohne ZNS-Läsionen zu Studienbeginn (nach Beurteilung des Studienarztes) keine Gehirnscans im 8-wöchigen Rhythmus vorgesehen. Statistische Methoden: 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 korrspondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Anteil der zensierten Patienten wird ergänzend dargestellt. Folgende Zensierungsregel wurde angewendet: Patienten ohne radiologisch bestätigte ZNS-Progression oder Tod wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Die vorliegende Auswertung der Zeit bis zum ZNS-Progress basiert auf allen Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 6 Monate Follow-Up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 oder RANO eine messbare Erkrankung aufwiesen (NTRK EE-ZNS-RECIST). Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation **NTRK EE-ZNS-RECIST** und dem Datenschnitt **EMA-NTRK-Wirksamkeit** und NDA.

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 progressionsfreies Überleben berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine multizentrische interventionelle Basket-Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential

zum Endpunkt progressionsfreies Überleben 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.

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**			
Datenschnitt	**Analysepopulation** **N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**medianes PFS** **(BICR, RECIST)** **Monate** **[95 %-KI]**
NDA	51	27 (52,9)	11,24 [8,02;14,85]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**71**	**39 (54,9)**	**11,24** **[7,66;15,74]**

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben
Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

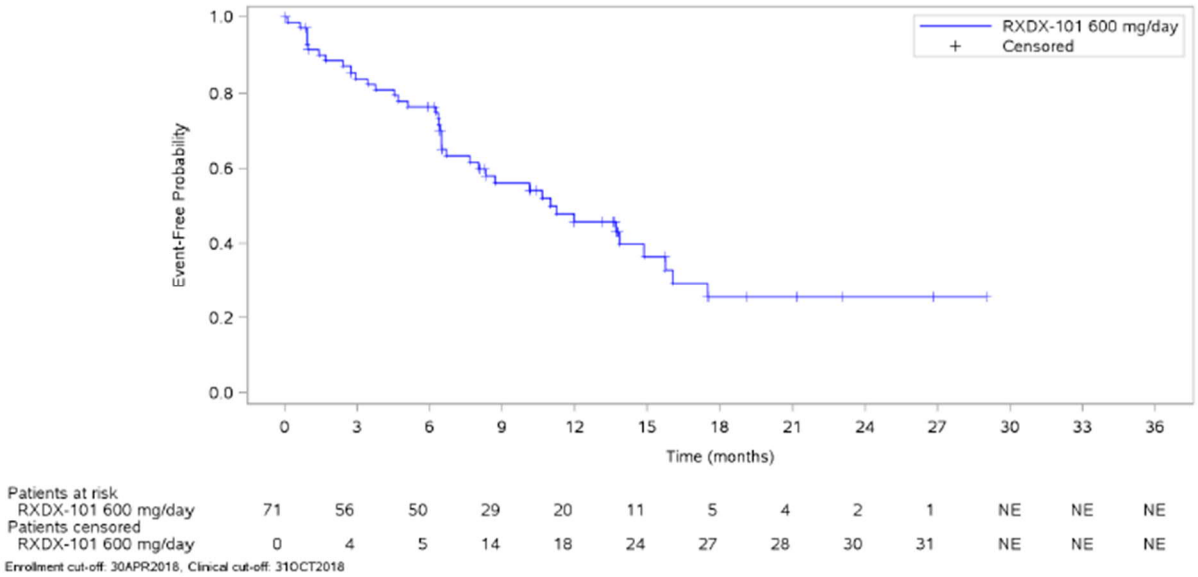


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch BICR der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Für Patienten in Behandlung mit Entrectinib betrug das mediane Progressionsfreie Überleben, bewertet durch BICR, 11,24 Monate (95 % KI [7,66;15,74]).

Laut Operationalisierung des Endpunktes PFS werden Patienten ohne eine Tumorbewertung nach Studienbeginn zum Zeitpunkt der ersten Dosis Entrectinib zensiert. In der Analysepopulation aus Tabelle 4-50 lag für 4/71 (5,6 %) der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine BICR-Bewertung vor. Diese Patienten haben eine kurze Zensierungszeit und für diese Patienten wird, konservativ betrachtet, somit die kürzeste Beobachtungszeit angenommen, wodurch das mediane PFS unterschätzt wird.

Zeit bis zum ZNS-Progress

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren und ZNS-Beteiligung zur Baseline in STARTRK-2

STARTRK-2 NTRK EE-ZNS-RECIST			
Datenschnitt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**medianes ZNS-PFS (BICR, RECIST) Monate [95 %-KI]**
NDA	10	5 (50)	14,32 [5,09;14,32]

EMA-NTRK-Wirksamkeit	**15**	**10 (66,7)**	**7,89 [5,55;14,32]**

BICR, RECIST: Blinded Independent Central Review anhand RECIST-Kriterien; 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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

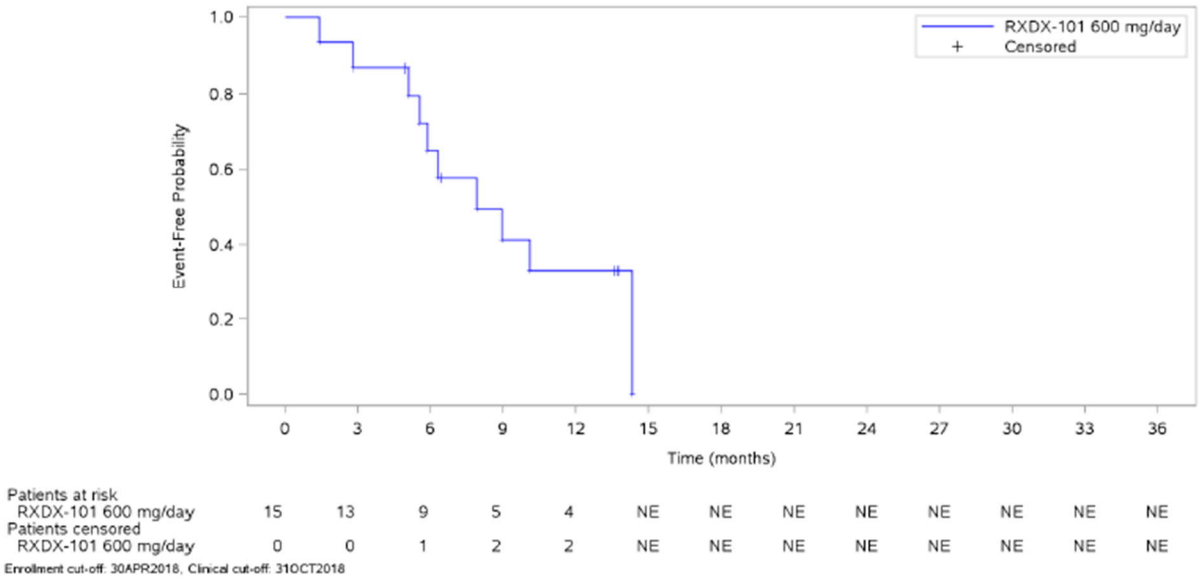


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress bewertet durch BICR nach RECIST der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Die Auswertung nach RECIST zeigte eine Zeit bis zum ZNS-Progress bei Patienten mit Hirnmetastasen von 7,89 Monaten (95 % KI [5,55;14,32]) unter Entrectinib.

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 4-52: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	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 visuelle Analogskala (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. Mittels der EQ-5D VAS gibt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich zwischen 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) an. Die Patienten dokumentierten die Wahrnehmung ihres derzeitigen Gesundheitszustandes in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. 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. 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. Die Analyse erfolgte für alle Patienten der Efficacy Evaluable Population, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Alle Analysen basieren auf der Analysepopulation NTRK EE und dem Datenschnitt **EMA-D120-NTRK-Wirksamkeit** und NDA.

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	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 multizentrische interventionelle Basket-Studie mit Entrectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt EQ5D-VAS als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-54) liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-NTRK-Wirksamkeit bis zum Zyklus 25 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 4-54: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**		
Visite	**Datenschnitt**	
	NDA	**EMA-NTRK-Wirksamkeit**
	N / n in %	**N / n in %**
Zyklus 1	51 / 94,1	71 / 91,5
Zyklus 2	47 / 91,5	66 / 90,9
Zyklus 3	45 / 91,1	63 / 90,5
Zyklus 4	43 / 83,7	61 / 85,2
Zyklus 5	41 / 87,8	59 / 88,1
Zyklus 6	41 / 85,4	58 / 86,2
Zyklus 7	35 / 88,6	52 / 88,5
Zyklus 8	35 / 88,6	51 / 88,2
Zyklus 9	33 / 78,8	43 / 86
Zyklus 10	29 / 89,7	38 / 86,8
Zyklus 11	26 / 84,6	31 / 96,8
Zyklus 12	24 / 66,7	30 / 80
Zyklus 13	19 / 78,9	24 / 95,8
Zyklus 14	16 / 87,5	22 / 90,9
Zyklus 15	14 / 92,9	22 / 95,5
Zyklus 16	14 / 85,7	20 / 100
Zyklus 17	11 / 81,8	16 / 93,8
Zyklus 18	9 / 77,8	11 / 90,9
Zyklus 19	7 / 71,4	10 / 80
Zyklus 20	7 / 85,7	10 / 100
Zyklus 21	5 / 80	7 / 100
Zyklus 22	4 / 75	6 / 100
Zyklus 23	4 / 75	6 / 100
Zyklus 24	2 / 100	5 / 100

Zyklus 25	2 / 50	4 / 100
Zyklus 26	2 / 50	3 / 66,7
Zyklus 27	1 / 0	2 / 100
Zyklus 28	22 / 50	2 / 100
Zyklus 29		2 / 100
Zyklus 30		2 / 100
Zyklus 31		1 / 100
Behandlungsende		35 / 51,4

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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Quelle

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2
NTRK EE

Datenschnitt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID 7 Monate [95 %-KI]**
NDA	51	29 (56,9)	4,57 [2,79;6,47]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**71**	**37 (52,1)**	**4,63 [2,79;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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

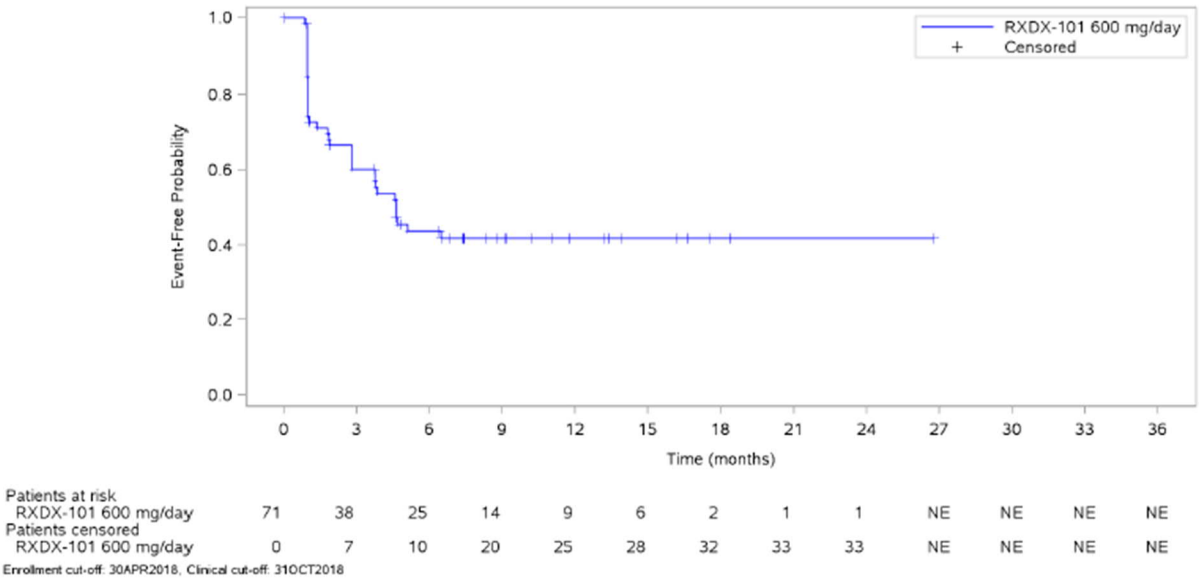


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 7 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 NTRK EE			
Datenschnitt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID 10 Monate [95 %-KI]**
NDA	51	28 (54,9)	4,63 [2,79;n.e.]
EMA-NTRK-Wirksamkeit	**71**	**36 (50,7)**	**4,63 [2,79;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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018 Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson Quelle: Anhang 4-G			

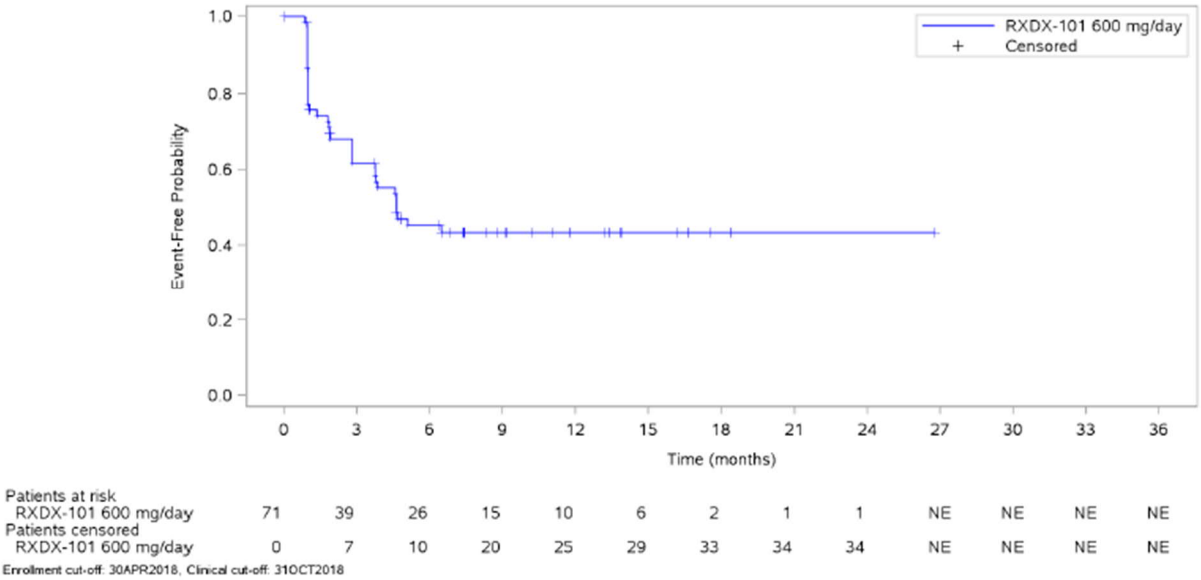


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um MID von 10 mm auf der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Für Patienten in Behandlung mit Entrectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 mm auf der EQ-5D VAS 4,63 Monate (95 % KI [2,79; n.e.]). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 40 % der Patienten eine Verschlechterung von mindestens 10 mm. Eine Verschlechterung um eine MID von 7 mm beobachtete man im Median nach 4,63 Monaten (95 % KI [2,79; n.e.]).

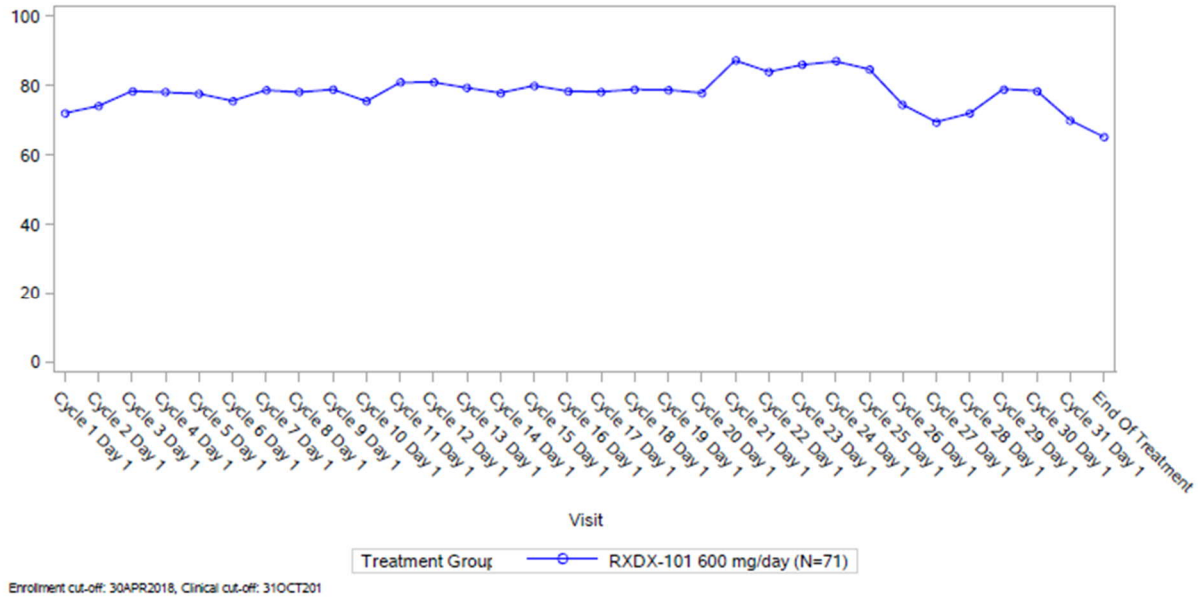


Abbildung 4-12: Mean-Plot der EQ-5D VAS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

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 4-57: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	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 (78). 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: • 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) 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. 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. 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 (51): 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. Die Analyse erfolgte für alle Patienten der NTRK EE, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt **EMA-D120-NTRK-Wirksamkeit** und NDA.

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 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 multizentrische interventionelle Basket-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 4-59) liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-NTRK-Wirksamkeit bis zum Zyklus 25 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 4-59: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 – Symptomatik - der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**				
Visite	**Datenschnitt**			
	NDA		**EMA-NTRK-Wirksamkeit**	
	N	**Minimum n (%)**	**N**	**Minimum n (%)**
Zyklus 1	51	94,1	71	93
Zyklus 2	47	91,5	66	92,4
Zyklus 3	45	93,3	63	93,7
Zyklus 4	43	88,4	61	88,5

Zyklus 5	41	90,2	58	91,4
Zyklus 6	41	90,2	58	89,7
Zyklus 7	35	94,3	52	92,3
Zyklus 8	35	94,3	51	92,2
Zyklus 9	33	81,8	43	90,7
Zyklus 10	29	89,7	38	89,5
Zyklus 11	26	88,5	31	100
Zyklus 12	24	66,7	30	80
Zyklus 13	19	84,2	24	100
Zyklus 14	16	87,5	22	95,5
Zyklus 15	14	92,9	22	95,5
Zyklus 16	14	85,7	20	100
Zyklus 17	11	81,8	16	93,8
Zyklus 18	9	77,8	11	90,9
Zyklus 19	7	71,4	10	80
Zyklus 20	7	85,7	10	100
Zyklus 21	5	80	7	100
Zyklus 22	4	75	6	100
Zyklus 23	4	75	6	100
Zyklus 24	2	100	5	100
Zyklus 25	2	50	4	100
Zyklus 26	2	50	3	66,7
Zyklus 27	1	0	2	100
Zyklus 28	-	-	2	100
Zyklus 29	-	-	2	100
Zyklus 30	-	-	2	100
Zyklus 31	-	-	1	100
Behandlungsende	22	50	35	51,4

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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30. 04.2018, CCOD 31.10.2018
Quelle

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**		
Datenschnitt	**NDA**	**EMA-NTRK-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	30/51 (58,8)	3,71 [1,81;6,51]	**40/71 (56,3)**	**3,75 [2,1;11,1]**
Übelkeit und Erbrechen	26/51 (51)	7,36 [1,94;n.e.]	**35/71 (49,3)**	**6,47 [3,71;n.e.]**
Schmerzen	27/51 (52,9)	6,37 [4,57;12,02]	**36/71 (50,7)**	**8,25 [4,63;12,02]**
Dyspnoe	25/51 (49)	7,33 [3,71;n.e.]	**34/71 (47,9)**	**7,33 [3,75;n.e.]**
Schlafstörungen	15/51 (29,4)	n.e. [n.e.;n.e.]	**24/71 (33,8)**	**25,13 [8,28;25,13]**
Appetitverlust	16/51 (31,4)	n.e. [7,36;n.e.]	**21/71 (29,6)**	**n.e. [9,23;n.e.]**
Obstipation	27/51 (52,9)	6,47 [2,79;9,2]	**38/71 (53,5)**	**6,47 [1,87;10,18]**
Diarrhoe	28/51 (54,9)	3,68 [1,97;n.e.]	**45/71 (63,4)**	**2,96 [2,79;4,63]**

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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30. 04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

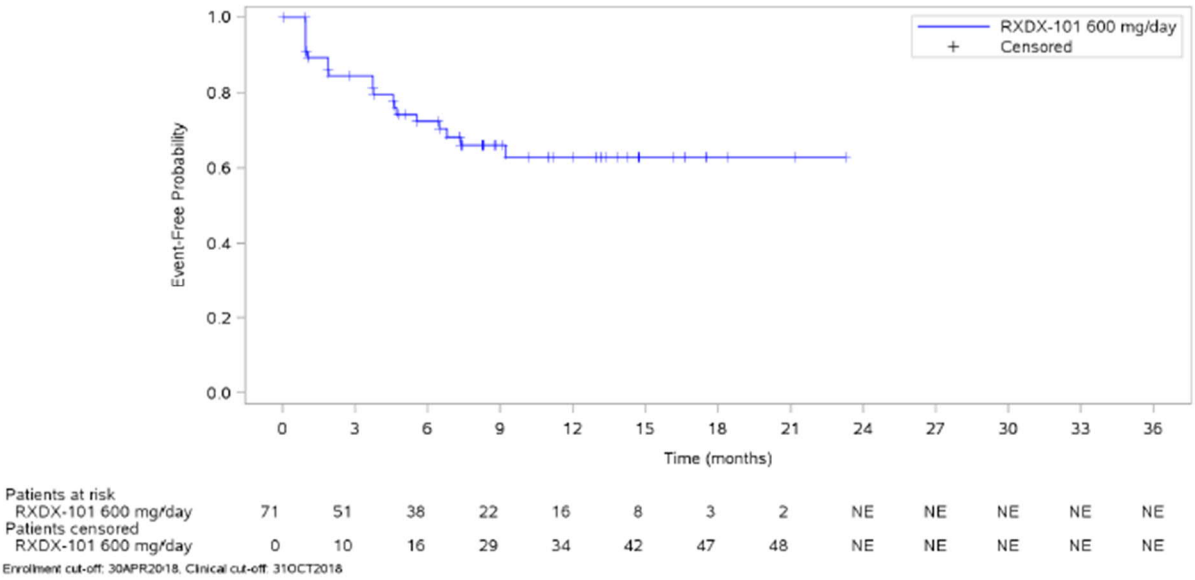


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-

Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

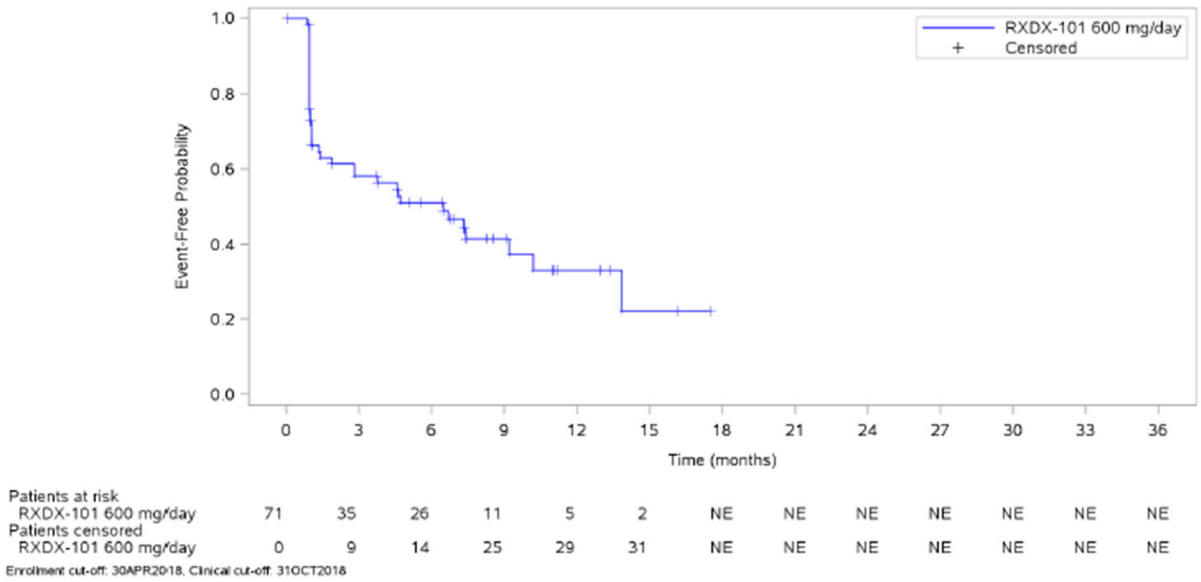


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

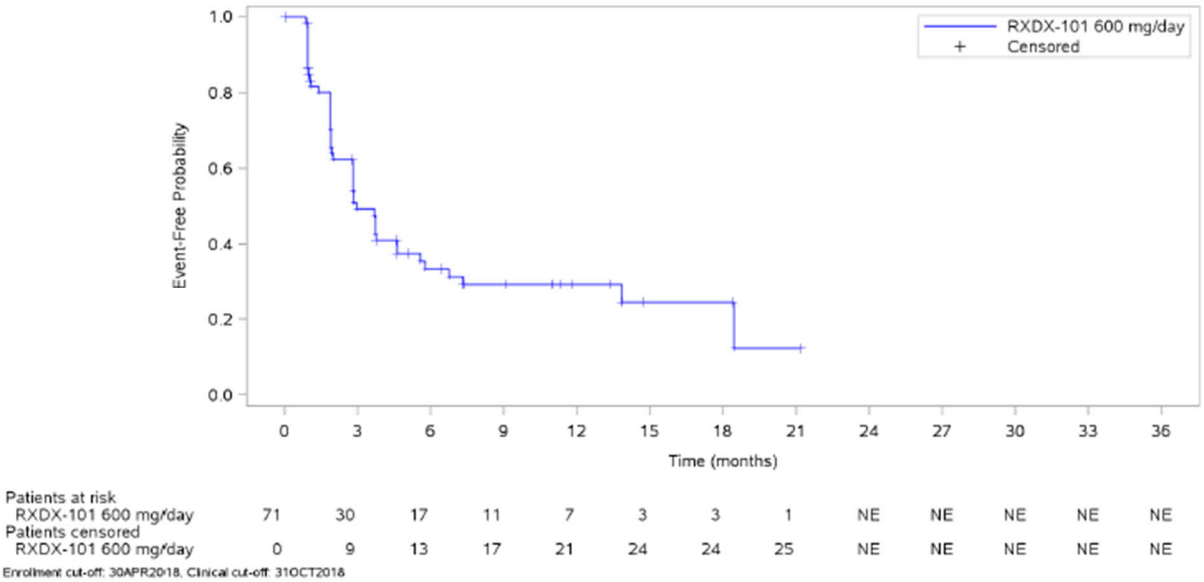


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

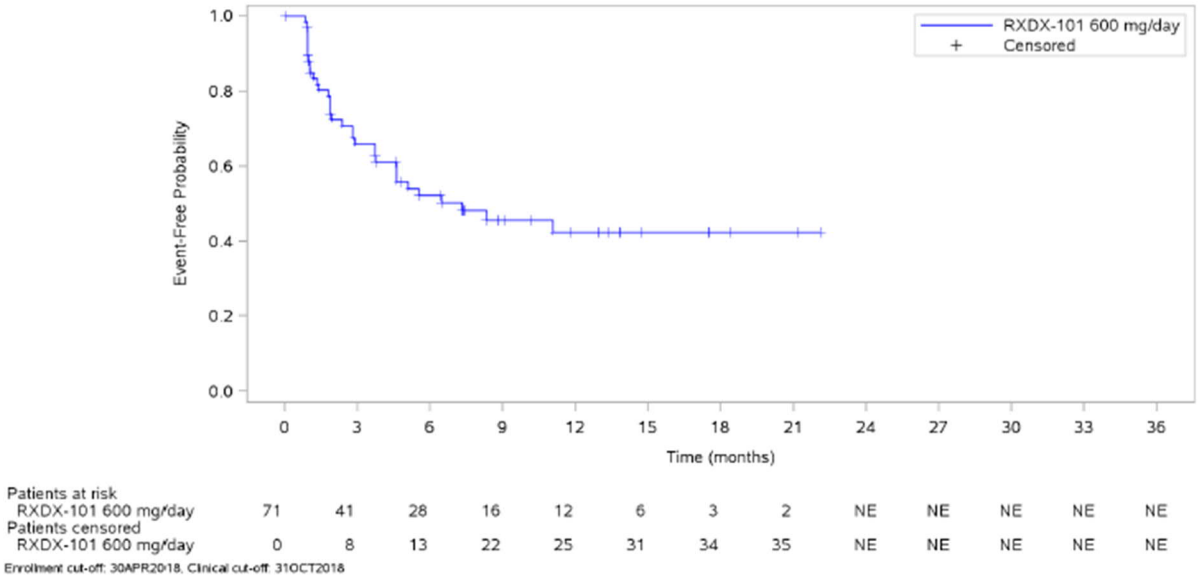


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

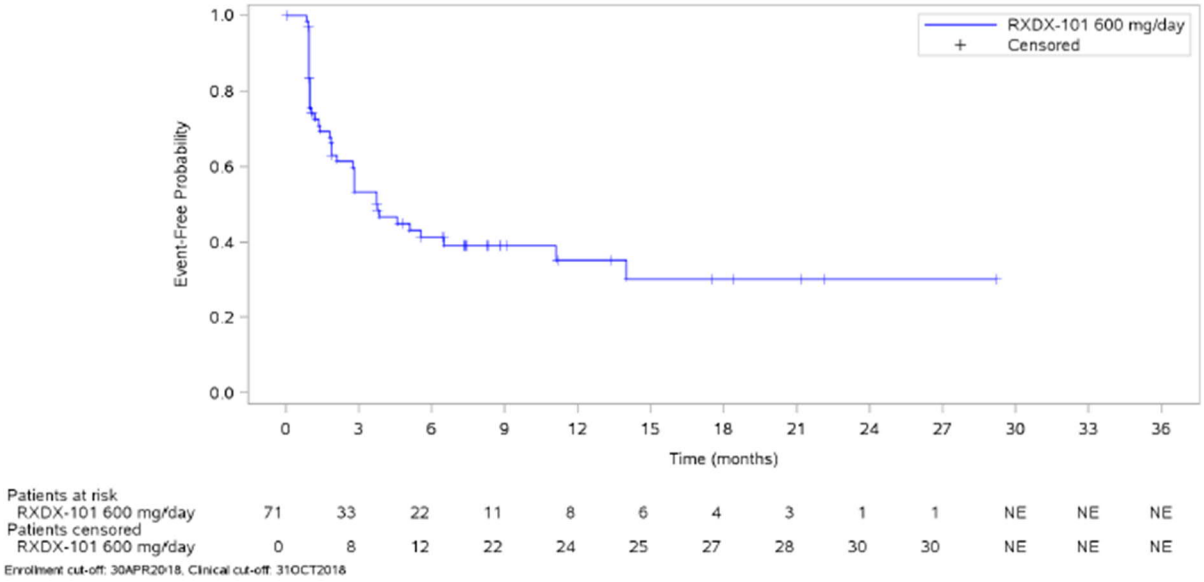


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

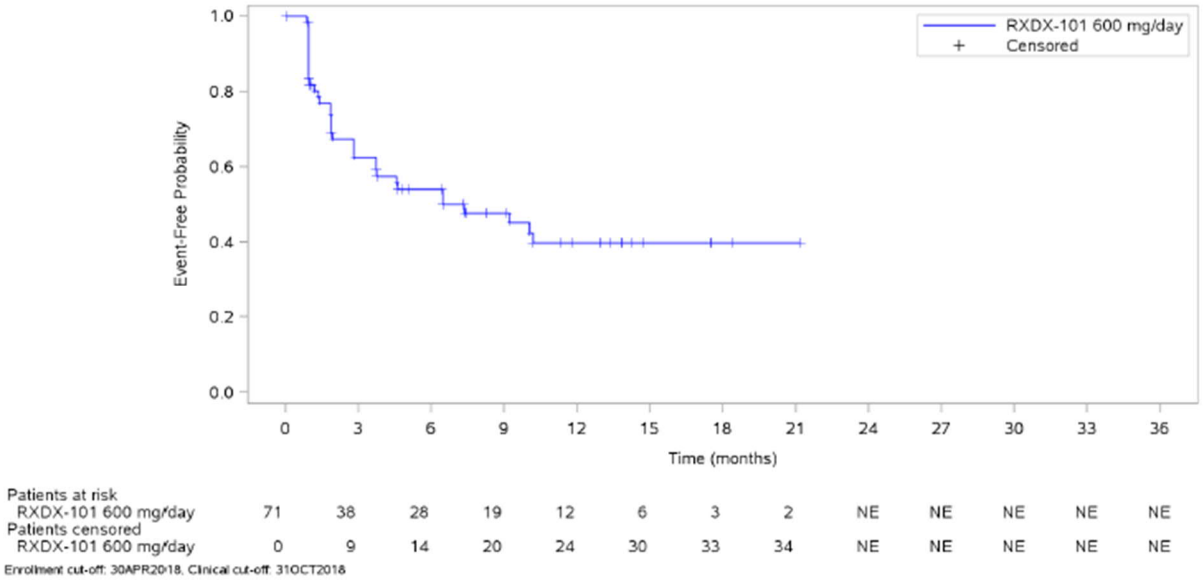


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

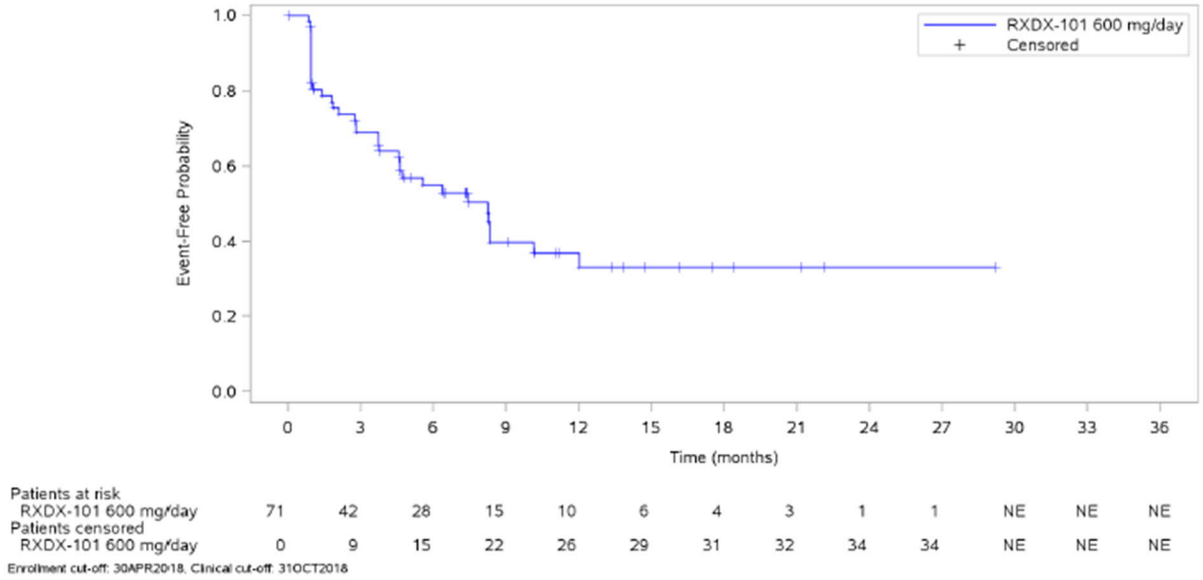


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

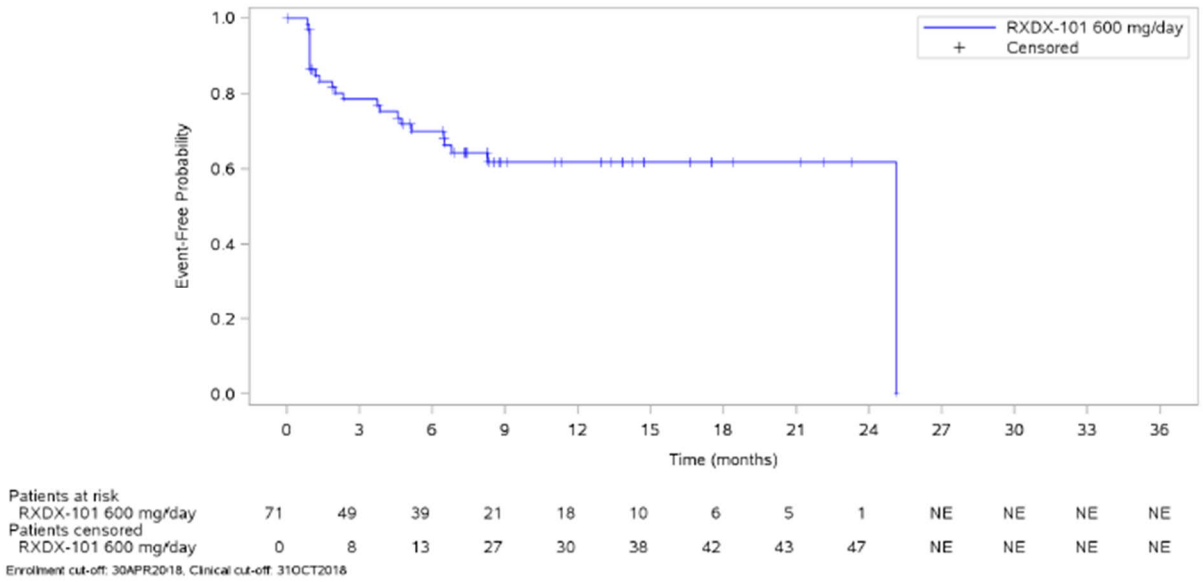


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Für Patienten in Behandlung mit Entrectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen 6,47 Monate (95 % KI [3,71; n.e.]). Eine Verschlechterung von Schmerzen trat im Median nach 8,25 Monaten (95 % KI [4,63; 12,02]) auf. Bis zur Verschlechterung von Dyspnoe dauerte es bei Patienten in Behandlung 7,33 Monate (95 % KI [3,75; n.e.]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen betrug 25,13 Monate (95 % KI [8,28; 25,13.]). Für Appetitverlust (95 % KI [9,23; n.e.]) wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung für Patienten in Behandlung mit Entrectinib zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht.

Für die Symptome Obstipation (6,47 Monate, 95 % KI [1,87;10,18]), Fatigue (3,75 Monate, 95 % KI [[2,1; 11,1]) sowie Diarrhoe (2,96 Monate, 95 % KI [2,79; 4,63]) war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu den übrigen Symptomen kürzer.

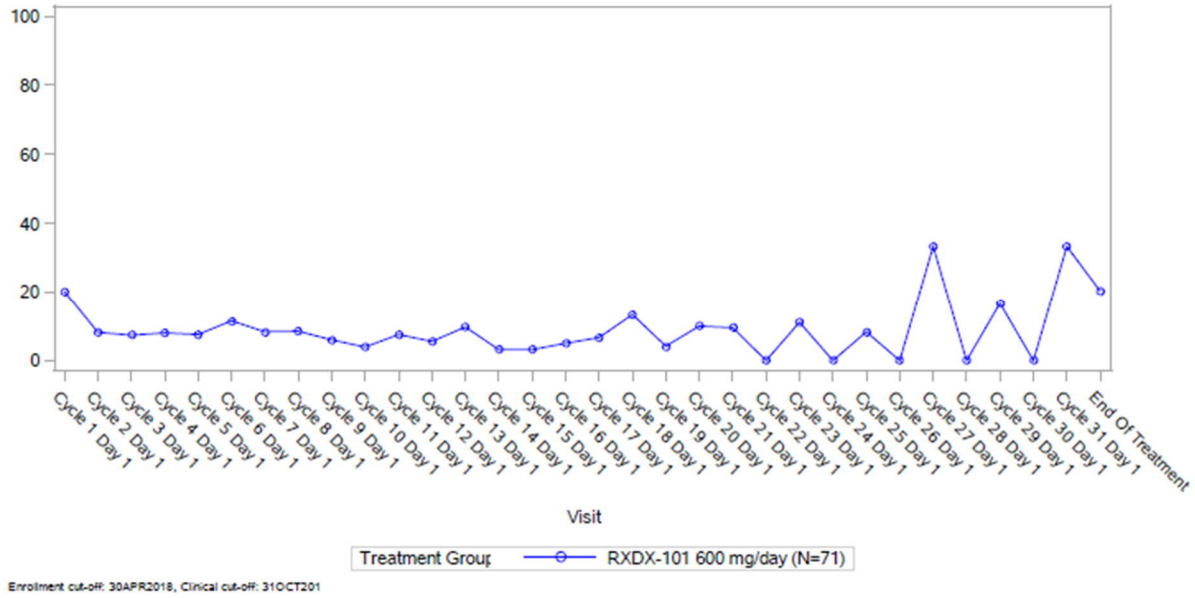


Abbildung 4-21: Mean-Plot der Domäne Appetitverlust des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

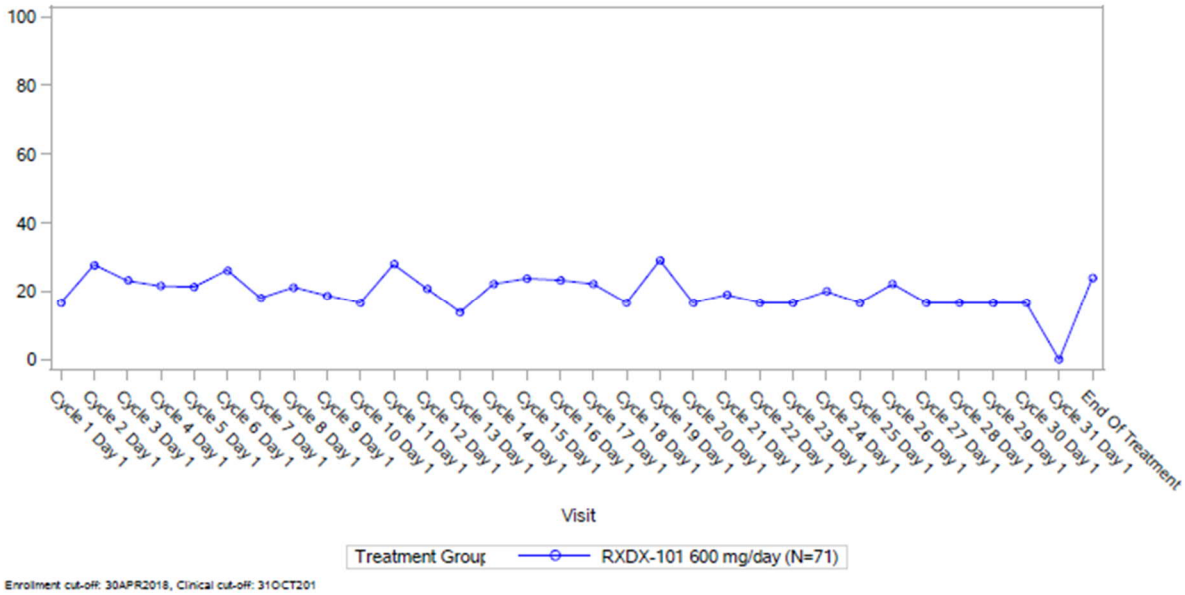


Abbildung 4-22: Mean-Plot der Domäne Obstipation des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

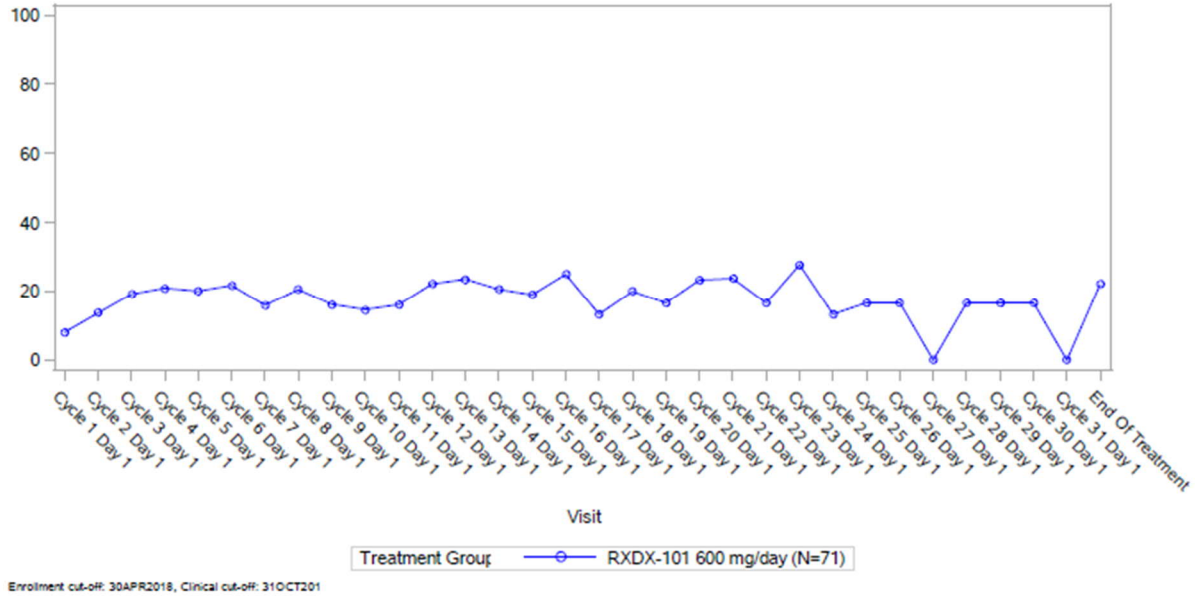


Abbildung 4-23: Mean-Plot der Domäne Diarrhoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

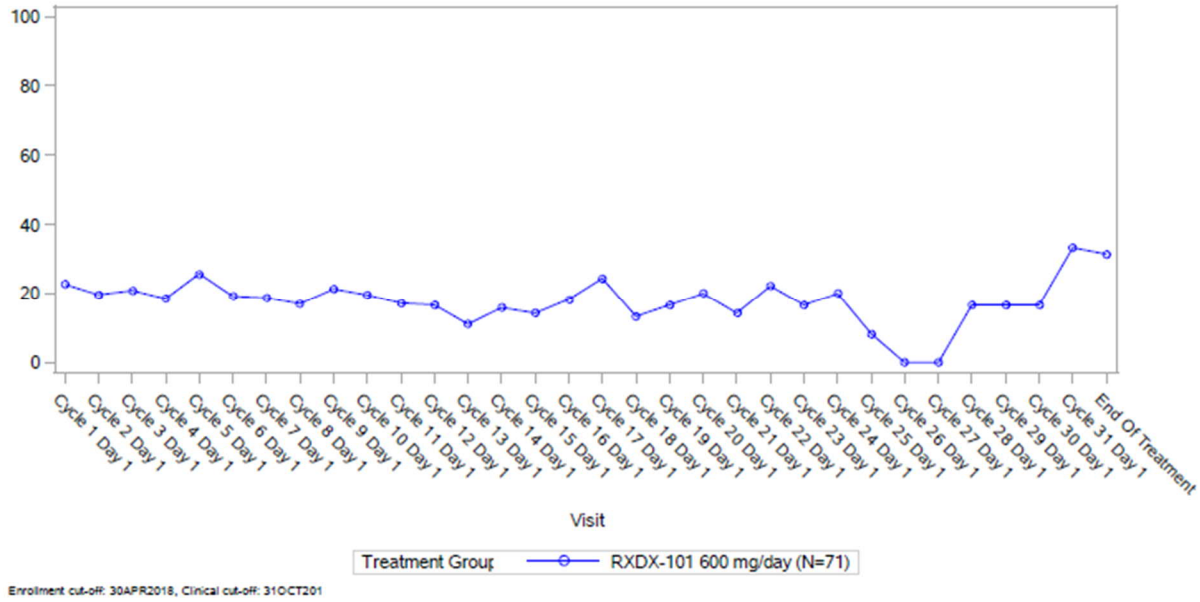


Abbildung 4-24: Mean-Plot der Domäne Dyspnoe des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

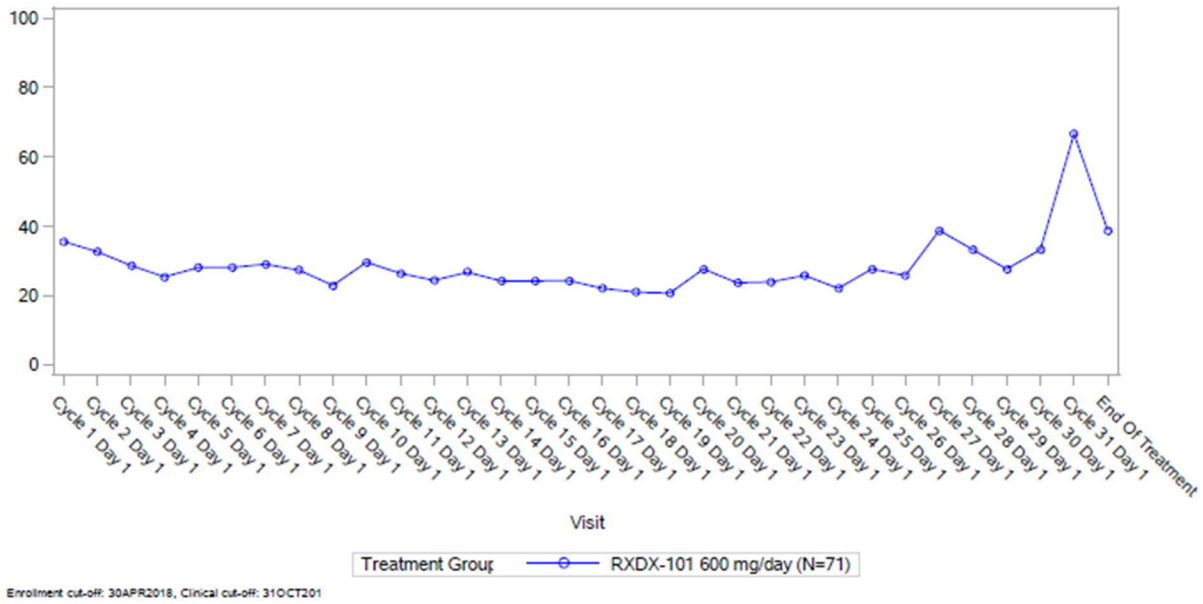


Abbildung 4-25: Mean-Plot der Domäne Fatigue des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

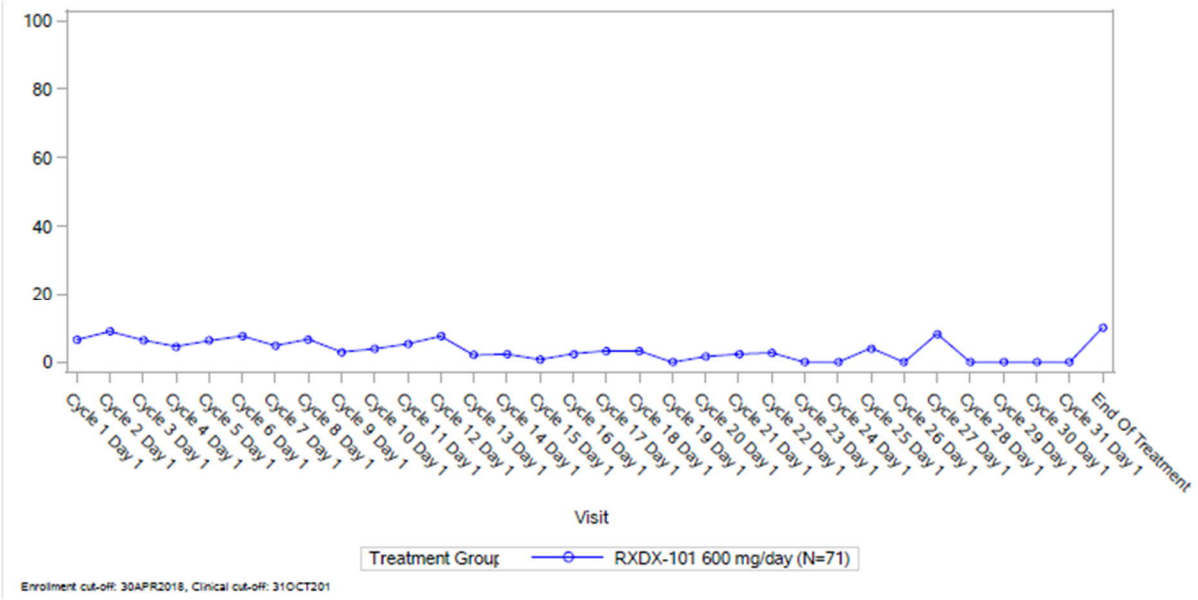


Abbildung 4-26: Mean-Plot der Domäne Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

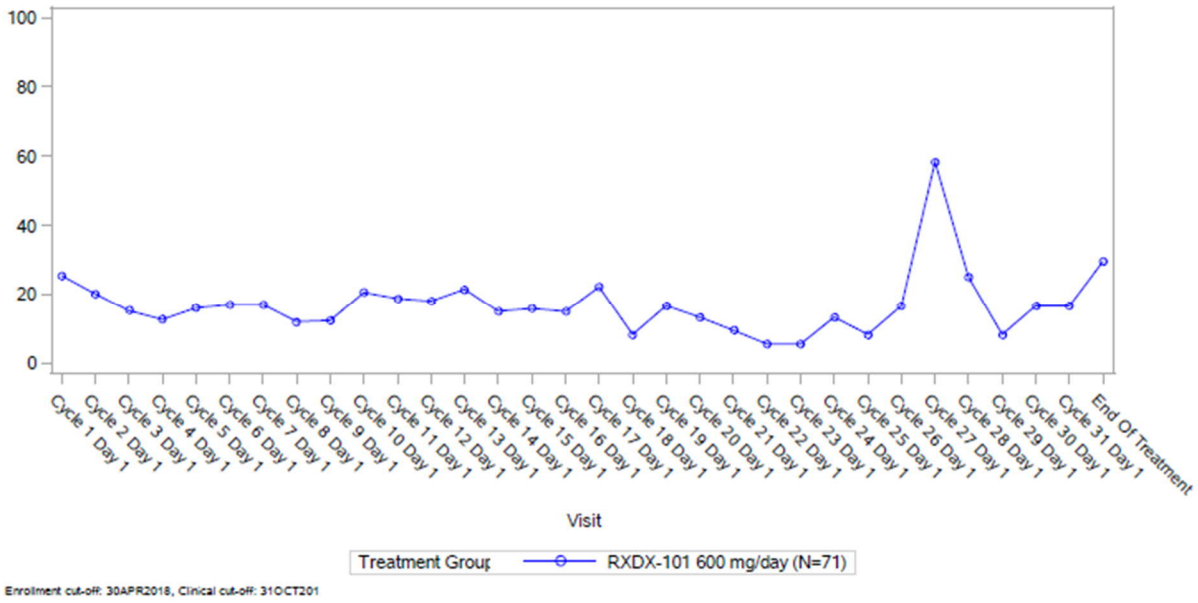


Abbildung 4-27: Mean-Plot der Domäne Schmerzen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

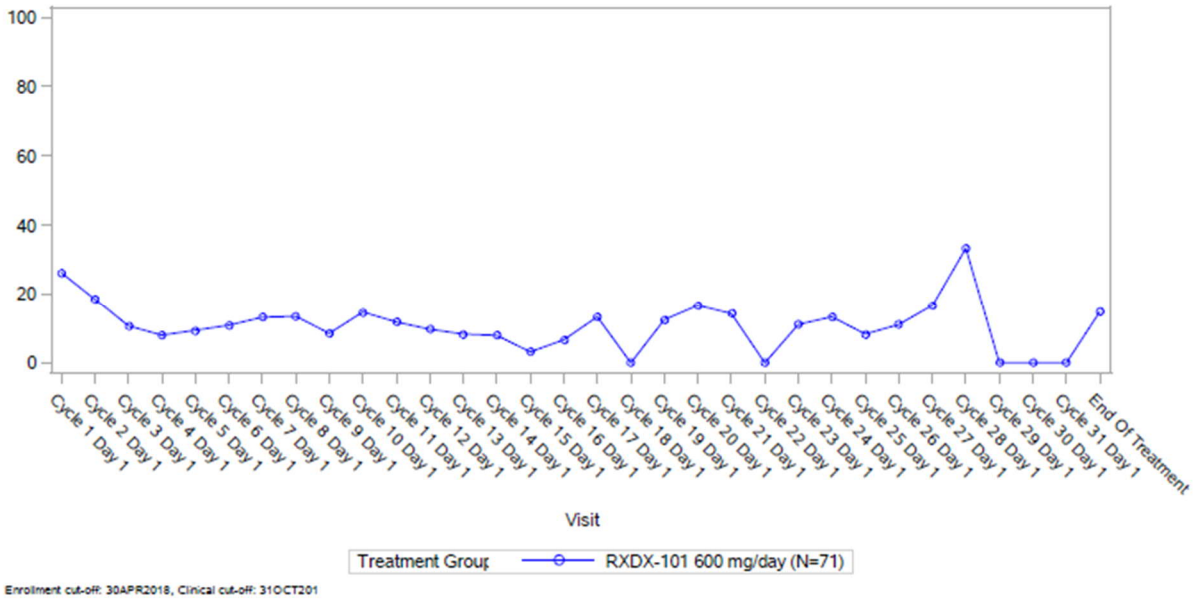


Abbildung 4-28: Mean-Plot der Domäne Schlafstörungen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Die Betrachtung der Mean-Plots zeigt in den ersten Wochen eine Verbesserung der Symptome Appetitverlust, Fatigue, Schmerz und Schlafstörungen, während die Werte in Obstipation und

Diarrhoe zunehmen. Die Symptome Dyspnoe sowie Übelkeit und Erbrechen zeigen einen stabilen Verlauf über die Beobachtungszeit hinweg.

4.3.2.3.3.6 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 4-61: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	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 (78). 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: • Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (2 Fragen) • Körperliche Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) 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. Bei Patienten, die ohne Progress die Studienbehandlung abbrachen, 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. 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. 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 (51): 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. Die Analyse erfolgte für alle Patienten der NTRK EE, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Alle Analysen basieren auf dem Datenschnitt **EMA-D120-NTRK-Wirksamkeit** und NDA.

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 4-62: 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30) berücksichtigte Studie STARTRK-2 ist eine multizentrische interventionelle Basket-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 (siehe Tabelle 4-63) liegen zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts EMA-NTRK-Wirksamkeit bis zum Zyklus 25 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 4-63: Rücklaufquoten für QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität - der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren im Verlauf von STARTRK-2

STARTRK-2 NTRK EE				
Visite	**Datenschnitt**			
	NDA		**EMA-NTRK-Wirksamkeit**	
	N	**Minimum n (%)**	**N**	**Minimum n (%)**
Zyklus 1	51	94,1	71	93
Zyklus 2	47	91,5	66	92,4
Zyklus 3	45	93,3	63	93,7
Zyklus 4	43	88,4	61	88,5

Zyklus 5	41	90,2	58	91,4
Zyklus 6	41	90,2	58	89,7
Zyklus 7	35	94,3	52	92,3
Zyklus 8	35	94,3	51	92,2
Zyklus 9	33	81,8	43	90,7
Zyklus 10	29	89,7	38	89,5
Zyklus 11	26	88,5	31	100
Zyklus 12	24	66,7	30	80
Zyklus 13	19	84,2	24	100
Zyklus 14	16	87,5	22	95,5
Zyklus 15	14	92,9	22	95,5
Zyklus 16	14	85,7	20	100
Zyklus 17	11	81,8	16	93,8
Zyklus 18	9	77,8	11	90,9
Zyklus 19	7	71,4	10	80
Zyklus 20	7	85,7	10	100
Zyklus 21	5	80	7	100
Zyklus 22	4	75	6	100
Zyklus 23	4	75	6	100
Zyklus 24	2	100	5	100
Zyklus 25	2	50	4	100
Zyklus 26	2	50	3	66,7
Zyklus 27	1	0	2	100
Zyklus 28	-	-	2	100
Zyklus 29	-	-	2	100
Zyklus 30	-	-	2	100
Zyklus 31	-	-	1	100
Behandlungsende	22	50	37	51,4

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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Quelle

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte auf den Funktionsskalen und des Gesundheitszustands/Lebensqualität Symptomskalen des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE**		
Datenschnitt	**NDA**	**EMA-NTRK-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	28/51 (54,9)	4,14 [1,87;n.e.]	**39/71 (54,9)**	**4,57 [1,87;7,43]**
Körperliche Funktion	27/51 (52,9)	4,57 [1,87;n.e.]	**36/71 (50,7)**	**4,57 [2,1;n.e.]**
Rollenfunktion	28/51 (54,9)	4,7 [1,91;16,62]	**34/71 (47,9)**	**5,55 [3,75;n.e.]**
Emotionale Funktion	22/51 (43,1)	11,01 [4,63;n.e.]	**30/71 (42,3)**	**11,01 [6,37;n.e.]**
Kognitive Funktion	34/51 (66,7)	3,06 [1,41;5,55]	**46/71 (64,8)**	**3,71 [1,84;5,59]**
Soziale Funktion	27/51 (52,9)	4,7 [3,71;n.e.]	**36/71 (50,7)**	**5,49 [3,71;n.e.]**

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-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle

Für Patienten in Behandlung mit Entrectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion um 10 Punkte 11,01 Monate [6,37; n.e.].

Bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion, der sozialen Funktion, des allgemeinen Gesundheitszustands / der Lebensqualität sowie der körperlichen Funktion um 10 Punkte dauerte es bei Patienten in Behandlung circa 5 Monate (siehe Tabelle 4-64).

Für die kognitive Funktion (3,71 Monate, 95 % KI [1,84; 5,59]) war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im Vergleich zu den übrigen Symptomen etwas kürzer.

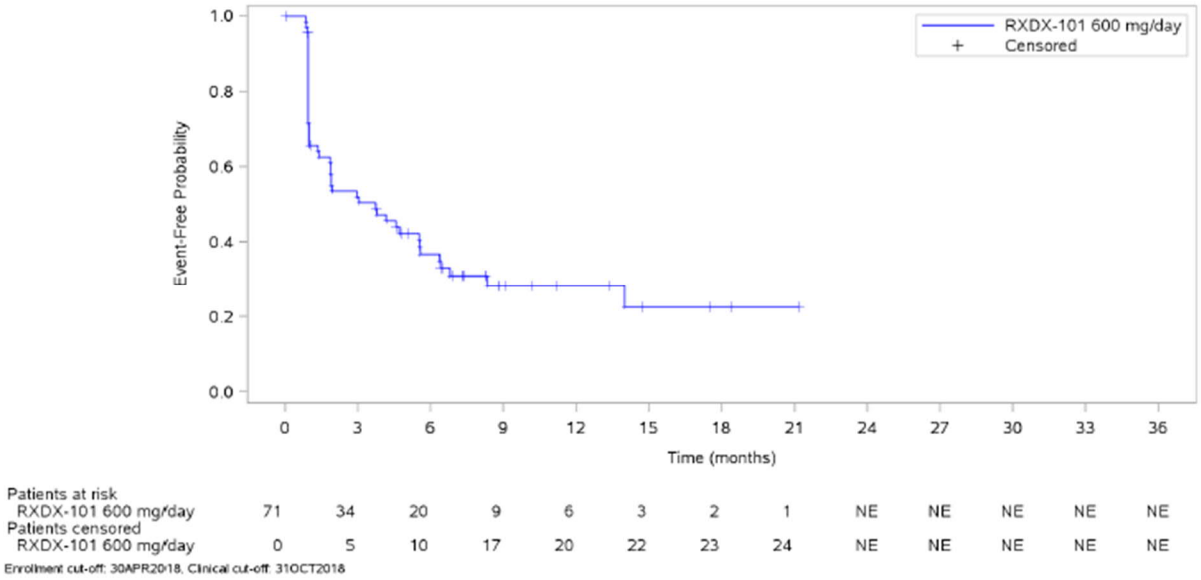


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

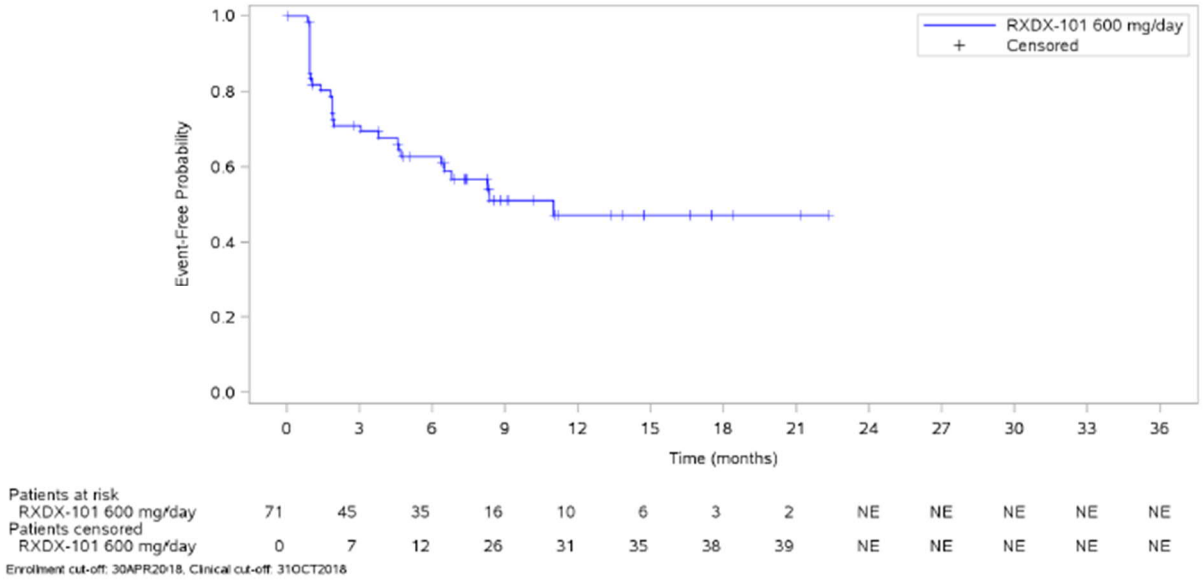


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

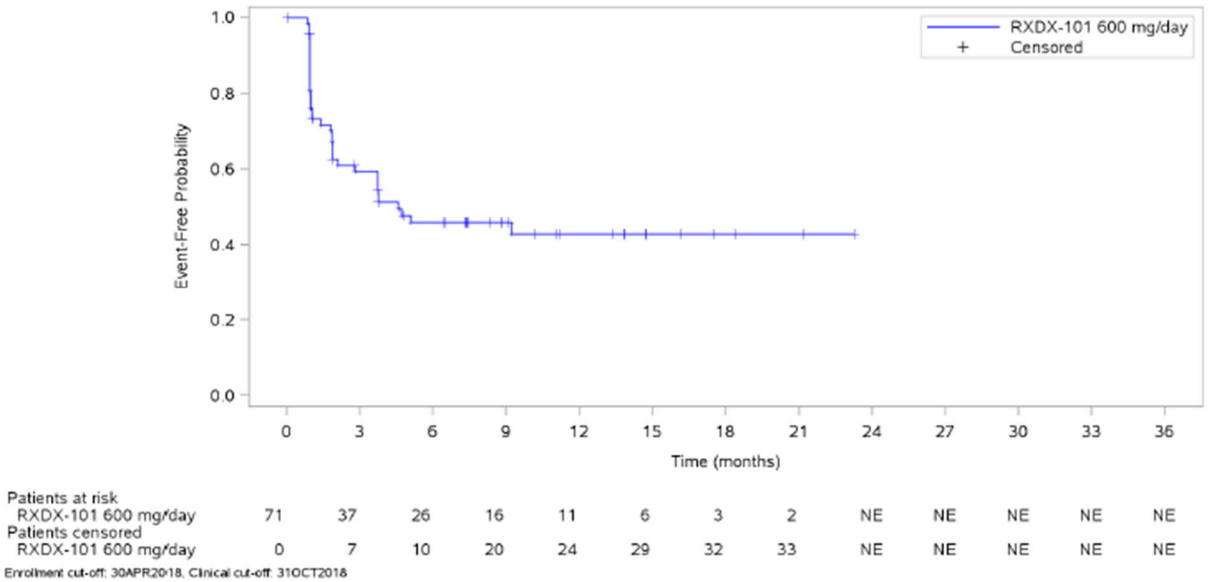


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

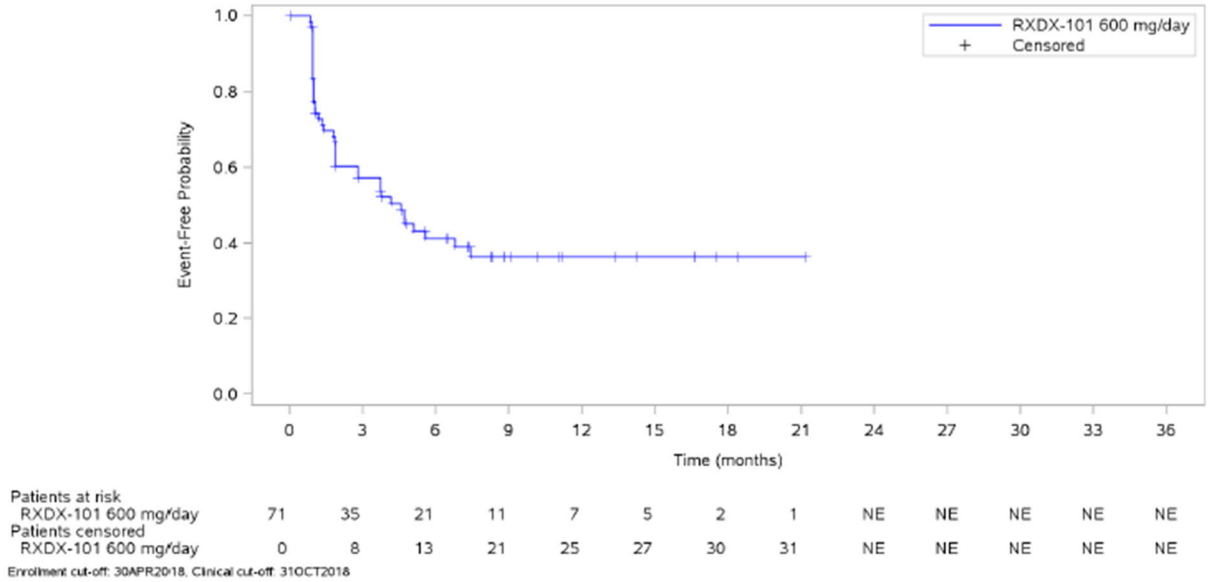


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

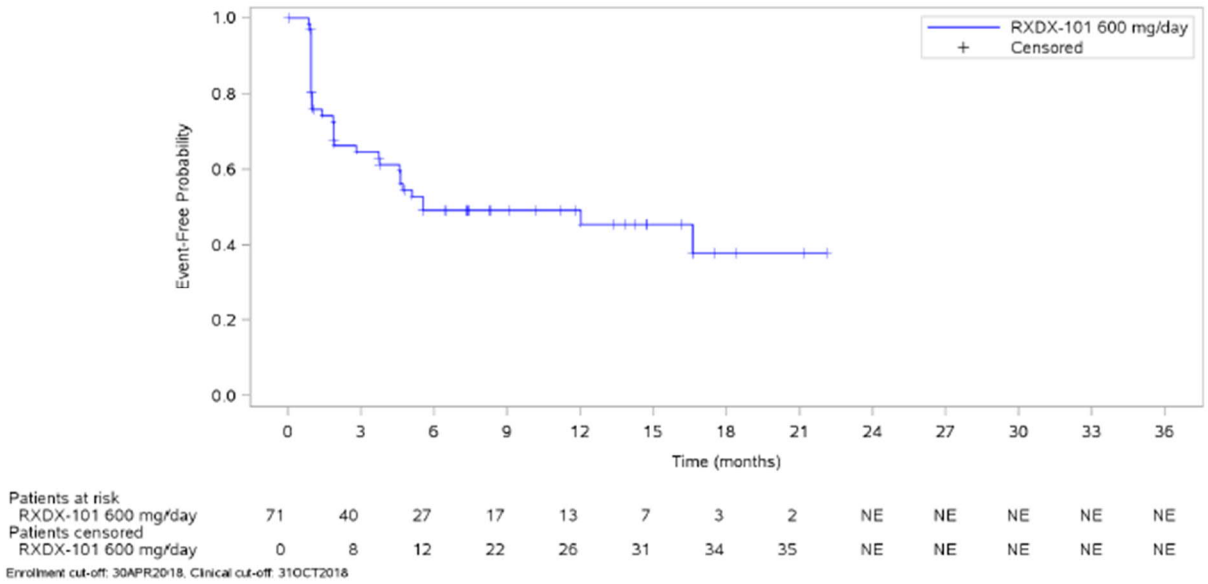


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

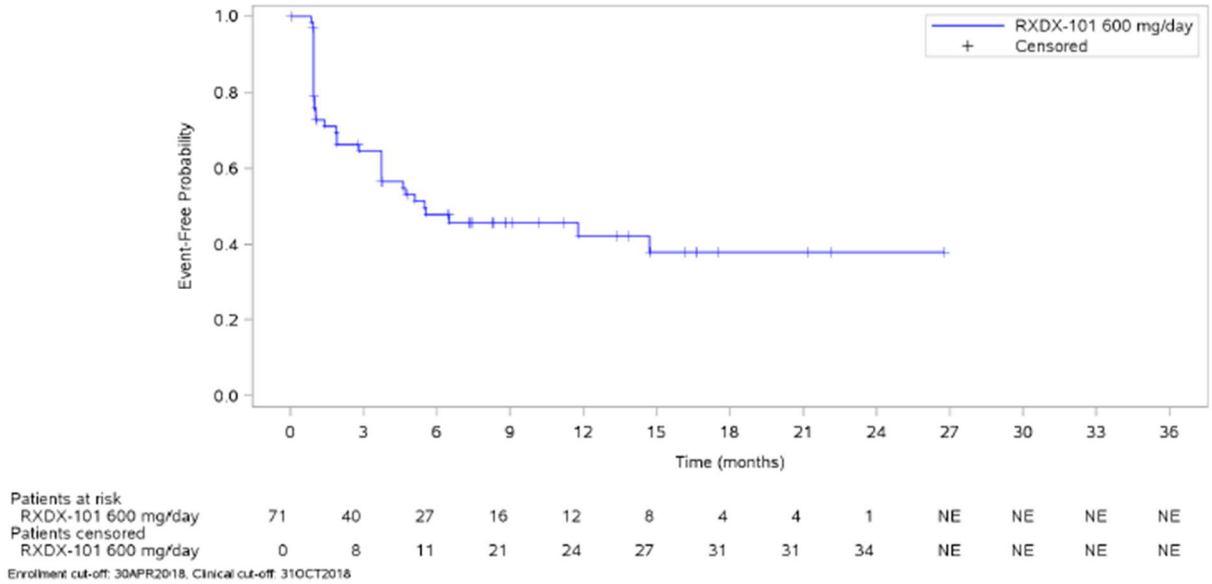


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

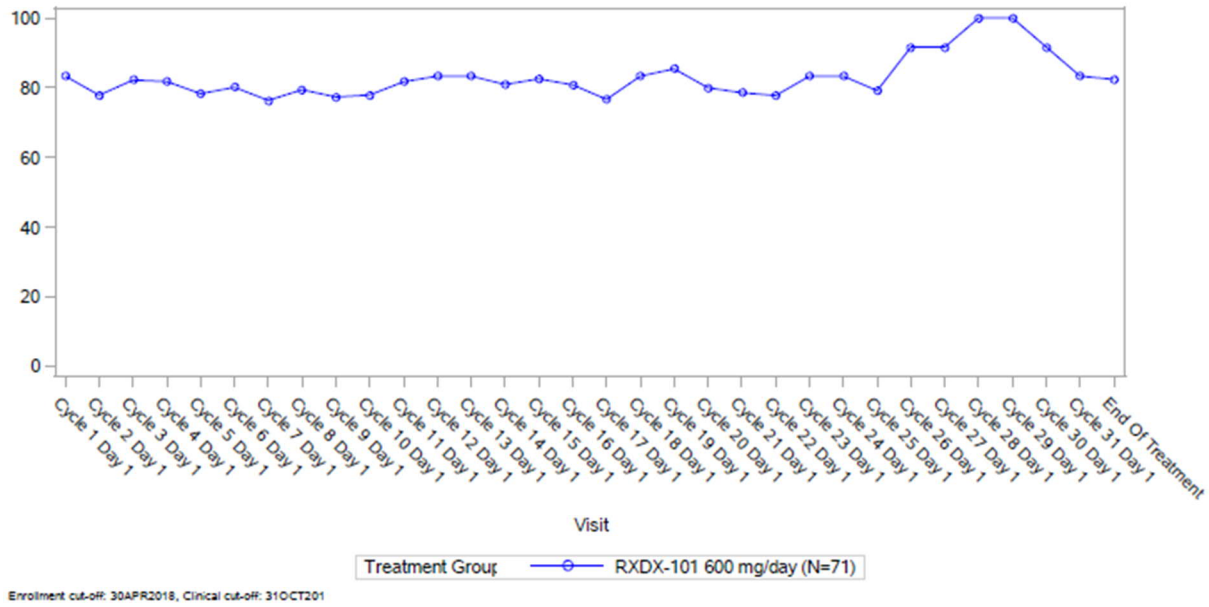


Abbildung 4-35: Mean-Plot der Domäne kognitive Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

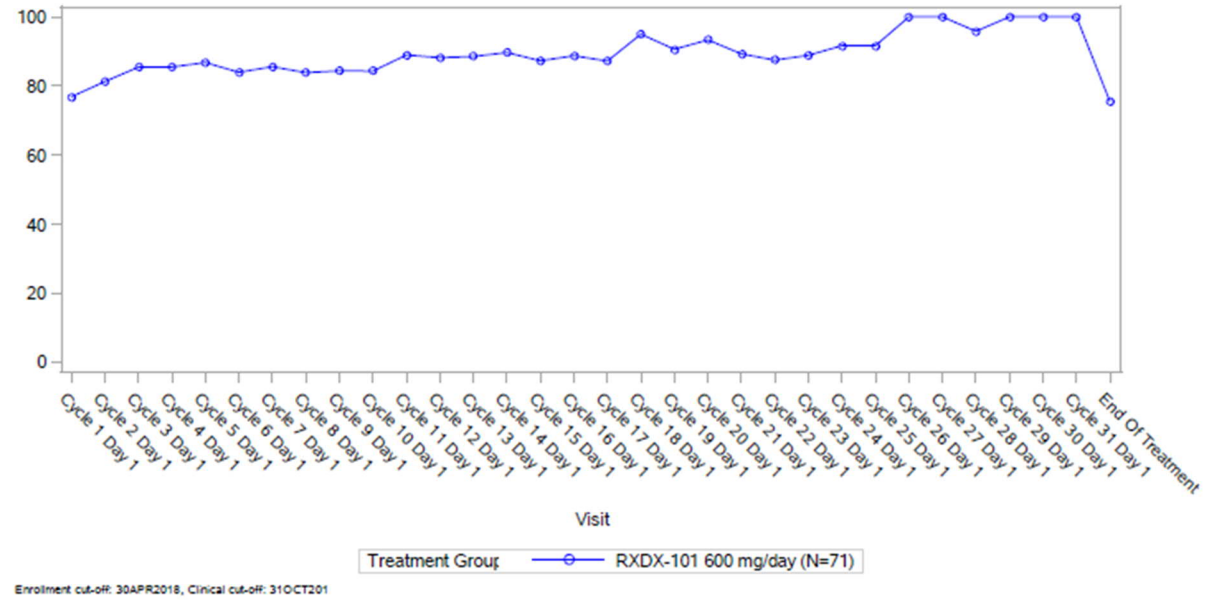


Abbildung 4-36: Mean-Plot der Domäne emotionale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

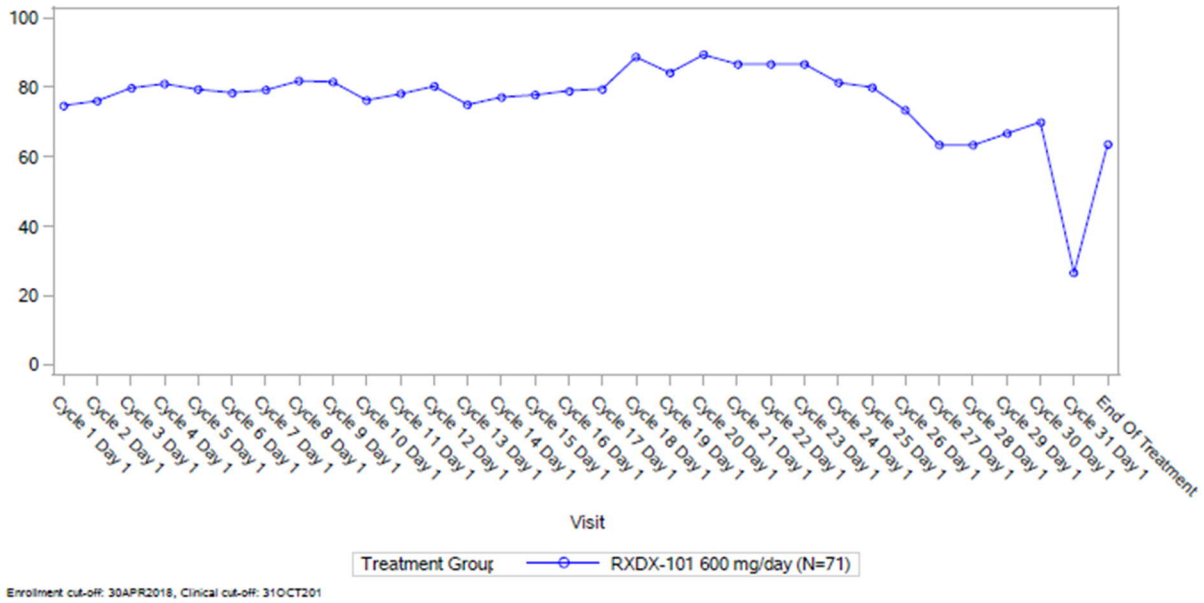


Abbildung 4-37: Mean-Plot der Domäne körperliche Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

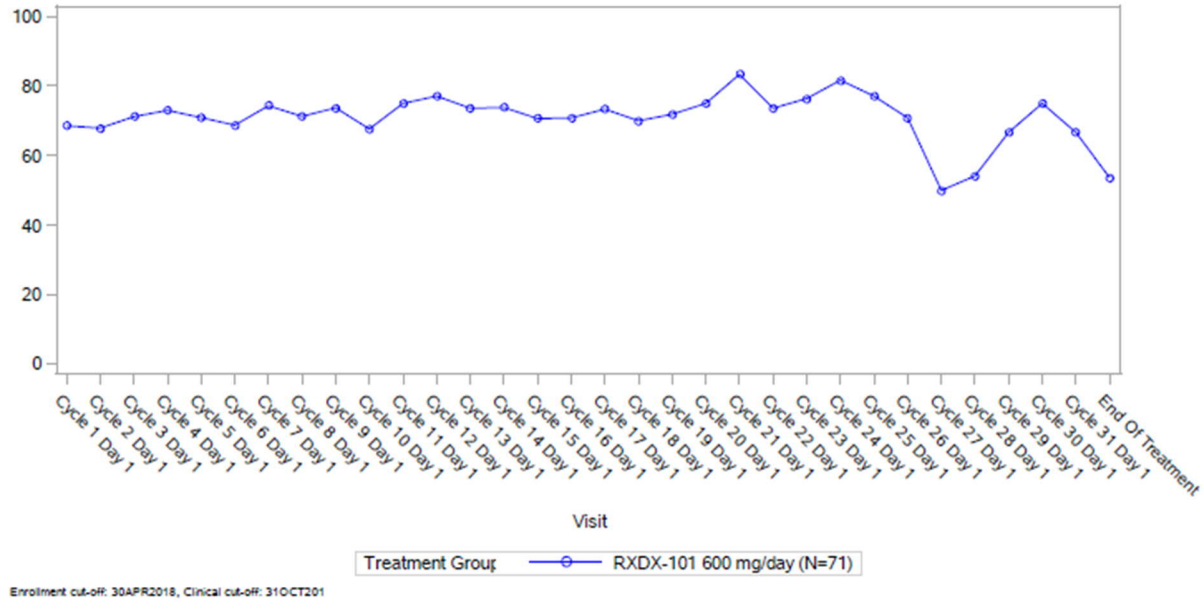


Abbildung 4-38: Mean-Plot der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

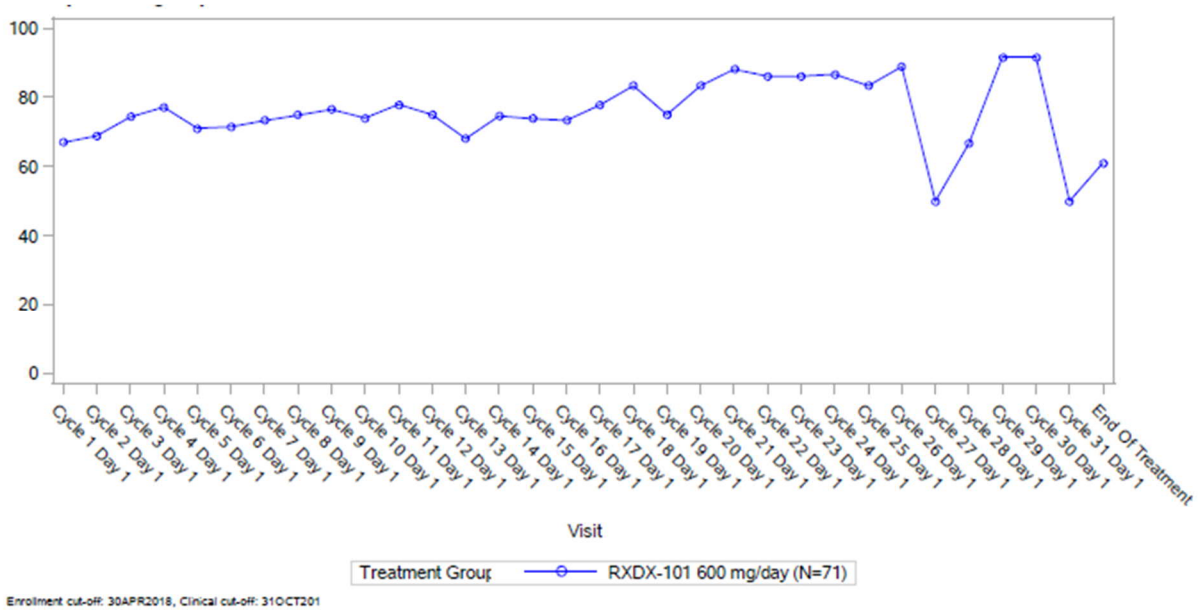


Abbildung 4-39: Mean-Plot der Domäne Rollenfunktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

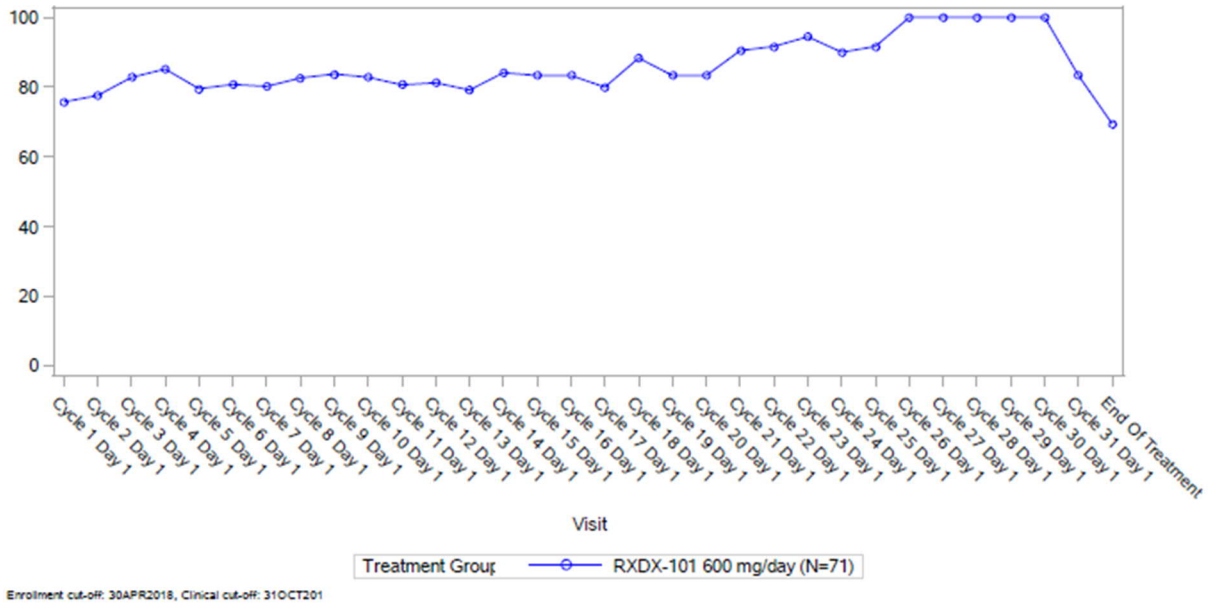


Abbildung 4-40: Mean-Plot der Domäne soziale Funktion des QLQ-C30 der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der STARTRK-2. Datenschnitt: EMA-NTRK-Wirksamkeit.

Die Betrachtung der Mean-Plots zeigt in den ersten Wochen eine Verbesserung der Rollenfunktion und Sozialen Funktion, während die Werte in den anderen Domänen annähernd gleich bleiben.

4.3.2.3.3.7 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 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
STARTRK -2	Als unerwünschtes Ereignis (UE) wird jedes nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bezeichntet, das einem Studienteilnehmer unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit Entrectinib widerfährt. 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. 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. 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. 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). 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 initale UE geschlossen und ein neues UE im eCRF berichtet. Wenn ein nicht-schwerwiegendes UE schwerwiegend wurde (SUE), wurde das initiale Ereignis geschlossen und ein neues Ereignis als SUE in das eCRF eingetragen und innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor gemeldet. 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. Eine vorbestehende Erkrankung musste entsprechend im eCRF dokumentiert werden und nur dann als UE gemeldet werden, wenn sich die Häufigkeit, die Schwere oder Charakter der vorbestehenden Erkrankung während der Studiendauer verschlimmerte. <u>Auswertung nach Schweregraden</u> Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte nach den NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.0). Folgende Schweregrade werden im vorliegenden Dossier berichtet: - Patienten mit UE Grad 1/2 - Patienten mit UE Grad 1 - Patienten mit UE Grad 2 - Patienten mit UE Grad ≥ 3 - Patienten mit schweren UE Grad 3 + 4

- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (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 Absetzten 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, amnestic 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, hypothesia, 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 limbfracture, 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 verwendet.

Analysepopulation

Die Analyse der Verträglichkeit basiert auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben (NTRK-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 4-66: 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 „Veträglichkeit“ 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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK 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	63/63	100 [94,3;100]	**107/108**	**99,1 [94,9;99,8]**
Patienten mit UE Grad 1/2	16/63	25,4 [16,3;37,3]	**33/108**	**30,6 [22,7;39,8]**
Patienten mit UE Grad 1	5/63	7,9 [3,4;17,3]	**9/108**	**8,3 [4,4;15,1]**
Patienten mit UE Grad 2	11/63	17,5 [10;28,6]	**24/108**	**22,2 [15,4;30,9]**
Patienten mit UE Grad ≥ 3	47/63	74,6 [62,7;83,7]	**74/108**	**68,5 [59,3;76,5]**
Patienten mit UE Grad 3	37/63	58,7 [46,4;70]	**57/108**	**52,8 [43,4;61,9]**
Patienten mit UE Grad 4	4/63	6,3 [2,5;15,2]	**9/108**	**8,3 [4,4;15,1]**
Patienten mit UE Grad 5	6/63	9,5 [4,4;19,3]	**8/108**	**7,4 [3,8;13,9]**
Patienten mit SUE	30/63	47,6 [35,8;59,7]	**53/108**	**49,1 [39,8;58,4]**
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	9/63	14,3 [7,7;25]	**13/108**	**12,0 [7,2;19,5]**

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 30.10.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle

Bei allen Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren der Studie STARTRK-2 trat mindestens ein UE auf.

Schwere UE (UE Grad ≥ 3) traten bei 68,5 % der Patienten (95 % KI [59,3; 76,5]) auf und waren zu 77,2 % reversibel. Es handelte sich hierbei am häufigsten um UE der SOC “Infektionen und parasitäre Erkrankungen” (18,5 % der Patienten) und “Untersuchungen” (17,6 % der Patienten).

UE Grad 3 wurden bei 52,8 % der Patienten (95 % KI [43,4; 61,9]) berichtet, wobei die häufigsten UE Grad 3 den SOC “Erkrankungen des Nervensystems” (15,7 % der Patienten) und “Untersuchungen” (15,7 % der Patienten, häufigster PT Gewichtszunahme) zugeordnet waren. Das häufigste Einzel-UE Grad 3 war Anämie, wovon 13,9 % der Patienten betroffen waren. Die Mehrheit der UE Grad 3 (84,8 %) war reversibel.

UE Grad 4 wurden bei 8,3 % der Patienten (95 % KI [4,4; 15,1]) berichtet, wobei eine Sepsis bei 3,7 % der Patienten und eine Hyperurikämie bei 2,8 % der Patienten auftrat. Alle weiteren UE Grad 4 waren singuläre Ereignisse. Alle UE Grad 4 (100 %) waren reversibel.

Im Rahmen der Studie traten insgesamt 45 Todesfälle in der NTRK SE (von 108 Patienten) auf. Die häufigste Todesursache war hierbei Tod durch ein Fortschreiten der malignen Grunderkrankung (37 Patienten). Bei 8 Patienten (7,4 % der Patienten, 95 % KI [3,8; 13,9]) in der NTRKf+ Gruppe trat ein UE Grad 5 auf, d.h. ein UE mit tödlichem Ausgang. Es wurden folgende UE Grad 5 berichtet: Herzstillstand (1 Patient), Herz- und Atemstillstand (2 Patienten), plötzlicher Tod (1 Patient), Pneumonie (1 Patient), Sepsis (1 Patient), akute respiratorische Insuffizienz (2 Patienten).

Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 49,1 % der Patienten auf (95 % KI [39,8; 58,4]). Am häufigsten waren SUE der SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" (16,7 % der Patienten), "Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Unterhautgewebes" (14,8 % der Patienten), und "Erkrankungen des Nervensystems" (11,1 % der Patienten). Die beobachteten SUEs waren mehrheitlich reversibel (83,3 %).

Insgesamt brachen 12 % der Patienten (95 % KI [7,2; 19,5]) die Therapie mit Entrectinib aufgrund eines UE ab. UE aus der SOC „Herzkreislauferkrankungen" und „Erkrankungen des Nervensystems" führten bei 3,7 % bzw 2,8 % der Patienten zu einem Therapieabbruch. Alle weiteren UE, die zu einem Therapieabbruch führten, betrafen einzelne Patienten.

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.

Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2

STARTRK-2 NTRK SE				
Datenschnitt	**NDA**		**EMA-Verträglichkeit**	
Domäne	**Patienten mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Kongestive Herzinsuffizienz	3/63	4,8 [1,6;13,1]	**3/108**	**2,8 [0,9;7,9]**
QT-Zeit-Verlängerung	0/63	0 [0;5,7]	**0/108**	**0,0 [0;3,4]**
Kognitive Veränderungen	18/63	28,6 [18,9;40,7]	**22/108**	**20,4 [13,9;28,9]**
Periphere sensorische Neuropathie	13/63	20,6 [12,5;32,2]	**18/108**	**16,7 [10,8;24,8]**

Dysästhesie	15/63	23,8 [15;35,6]	**27/108**	**25 [17,8;33,9]**
Ataxie	13/63	20,6 [12,5;32,2]	**14/108**	**13,0 [7,9;20,6]**
Frakturen	6/63	9,5 [4,4;19,3]	**8/108**	**7,4 [3,8;13,9]**
Sehstörungen	8/63	12,7 [6,6;23,1]	**10/108**	**9,3 [5,1;16,2]**
Neutropenie	9/63	14,3 [7,7;25]	**17/108**	**15,7 [10,1;23,8]**
Anämie	26/63	41,3 [30,0;53,6]	**41/108**	**38,0 [29,4;47,4]**
Gewichtszunahme	21/62	33,3 [22,9;54,6]	**29/108**	**26,9 [19,4;35,9]**
Fatigue	30/63	47,6 [35,8;59,7]	**46/108**	**42,6 [33,7;52]**
Gastrointestinale Erkrankungen	52/63	82,5 [71,4;90,0]	**86/108**	**79,6 [71,1;86,1]**
Lungeninfektionen	14/63	22,2 [13,7;33,9]	**20/108**	**18,5 [12,3;26,9]**
Ödeme	32/63	50,8 [38,8;62,7]	**43/108**	**39,8 [31,1;49,2]**

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Datenschnitte: NDA: Enrollment cut-off date (ECOD) 30.11.2017, Clinical cut-off date (CCOD) 31.05.2018; EMA-Verträglichkeit: ECOD 30.10.2018, CCOD 31.10.2018
95 %-KI: Wilson Interval
Quelle

Kardiale Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen, wie linksventrikuläre Dysfunktion oder QT-Zeit-Verlängerung, sind bekannte Nebenwirkungen von TKIs (79, 80), 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 Risk Management Plan gesondert dargestellt und entsprechende Handlungsempfehlungen (z.B. engmaschige Monitorierung der Patienten, Dosisanpassungen) gegeben werden.

Kongestive Herzinsuffizienz

Insgesamt entwickelten unter der Therapie mit Entrectinib 2,8 % der Patienten (95 % KI [0,9; 7,9]) eine kongestive Herzinsuffizienz. Es traten insgesamt 7 UE bis zum Schweregrad 3 auf, von denen 3 UE moderat (Grad 2; 42,9 % der UE) und 4 UE schwer (Grad 3; 57,1 % der UE)

ausgeprägt waren. Es kam zu keinem tödlich verlaufenden UE. SUE wurden bei 1,9 % der Patienten beobachtet. Ein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer kongestiven Herzinsuffizienz ab. Alle beobachteten UE waren 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 (1).

QT-Zeit-Verlängerung

Bei keinem Patienten wurde eine QT-Zeit-Verlängerung beobachtet.

Neurologische Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Entrectinib (Inhibition des Neutrophin-Signalwegs) besteht die Möglichkeit für das Auftreten von neurologischen unerwünschten Ereignissen (81).

Kognitive Veränderungen

Kognitive Veränderungen wurden bei 20,4 % der Patienten (95 % KI [13,9; 28,9]) beobachtet. Der Großteil der UE (82,8 %) waren von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung, 17,2 % der UE waren UE Grad 3. Es kam zu keinen UEs Grad 4 oder Grad 5. Bei 3,7 % der Patienten wurde ein SUE dokumentiert. Als häufigste UE wurden Verwirrtheitszustand, eingeschränktes Erinnerungsvermögen und kognitive Störungen berichtet. Ein Patient (0,9 %) brach die Behandlung aufgrund eines UEs ab, alle anderen betroffenen Patienten konnten die Behandlung mit Entrectinib fortsetzen. Insgesamt waren 44,8 % 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 [10,8; 24,8]) auf. Bis auf auf ein UE waren alle UE mild (Grad 1; 71,4 %) oder moderat (Grad 2, 25 %) ausgeprägt. Ein Patient (0,9 % der Patienten, 3,6 % der UE) hatte eine schwere periphere

sensorische Neuropathie, 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 50 % der UE bis zum Datenschnitt reversibel.

Dysästhesie

Dysästhesien traten bei 25 % der Patienten (95 % KI [17,8; 33,9]) auf. Am häufigsten wurden hierbei Parästhesien berichtet. Alle beobachteten UE waren von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung. Es traten keine höhergradigen UE (Grad ≥ 3) auf. Bei einem Patienten (0,9 %) wurde ein SUE dokumentiert. Alle Patienten, die an einer Dysästhesie litten, konnten die Therapie mit Entrectinib weiterführen. Die Mehrzahl der beobachteten UE (58,8 %) war bis zum Datenschnitt wieder zurückgegangen.

Ataxie

Ataxie wurde bei 13 % der Patienten (95 % KI [7,9; 20,6]) berichtet, wobei Gangunsicherheit das am häufigsten berichtete UE war (60,9 %). Alle beobachteten Ereignisse waren von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität. Es traten weder schwere UE (Grad ≥ 3) noch SUE auf. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Ataxie ab. Die Mehrheit der beobachteten UE (56,5 %) war bis zum Datenschnitt reversibel.

In einigen Fällen war das Auftreten einer Ataxie mit einem Sturz oder einem Beinahe-Sturz verbunden. Ataxie 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 und auch in der Gebrauchsinformation wird auf das Risiko einer Ataxie explizit hingewiesen.

Frakturen

Frakturen wurden bei 7,4 % der Patienten (95 % KI [3,8; 13,9) berichtet. Die Hälfte aller beobachteten Ereignisse waren von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität. In 6 Fällen traten UE Grad 3 auf (50 % der Ereignisse). Bei 4,6 % der Patienten wurden SUE dokumentiert. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Fraktur ab. Bis zum Datenschnitt waren 75 % 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)

Sehstörungen sind allgemein bekannte Nebenwirkungen, die häufig in Verbindung mit einem TKI auftreten (82).

Von Sehstörungen, wie in der Operationalisierung beschrieben, waren 9,3 % der Patienten betroffen. Beinahe alle UE (90,9 %) waren von milder oder moderater Intensität (Grad 1 und Grad 2), es trat nur ein UE Grad 3 auf. Ein SUE wurde berichtet. Alle Patienten mit einer Sehstörung konnten die Therapie fortsetzen, es wurde kein Therapieabbruch aufgrund eines UEs berichtet. Die berichteten UE waren zu einem Anteil von 72,7 % reversibel.

Neutropenie

Hämatologische Veränderungen treten häufig bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf und können u.a. auf Vortherapien mit zytotoxischen wirkenden Substanzen zurückgeführt werden (62 % der Patienten sind vorbehandelt).

Bei 15,7 % (95 % KI [10,1; 23,8]) der Patienten wurde eine Neutropenie beobachtet. Meist handelte es sich um Neutropenien von Grad 1 oder Grad 2 (87,9 % der UE). Bei 12,1 % der UE lag eine schwere Neutropenie (Grad 3) vor. Es wurden keine schwerwiegenden Neutropenien oder febrile Neutropenien berichtet. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Neutropenie ab. Insgesamt waren 90,9 % der Neutropenien bis zum Datenschnitt zurückgegangen.

In der klinischen Praxis kann eine Neutropenie mittels Labordiagnostik schnell und frühzeitig erkannt und dementsprechend Maßnahmen ergriffen werden. In der Fachinformation von Entrectinib sind zudem Dosierungsempfehlungen bei Auftreten schwerer Neutropenien enthalten.

Anämie

Bei 38,0 % (95 % KI [29,4; 47,4]) der Patienten wurde eine Anämie beobachtet. Meist handelte es sich um Anämien von Grad 1 und Grad 2 (74,2 % der UE). Der Anteil der schweren Anämien (UE Grad 3), bezogen auf alle UE (Anämien), betrug 24,7 %. Eine Anämie Grad 4 und iein SUE wurden berichtet. Beide waren jedoch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vollständig reversibel. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab. Insgesamt waren 75,3 % der Anämien bis zum Datenschnitt zurückgegangen.

In der klinischen Praxis kann eine Anämie mittels Labordiagnostik schnell und frühzeitig erkannt und dementsprechend Maßnahmen ergriffen werden. In der Fachinformation von Entrectinib sind zudem Dosierungsempfehlungen bei Auftreten schwerer Anämien 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 wurden bei Patienten eine Gewichtszunahme beobachtet, was pharmakologisch mit der zielgerichteten TRK-Inhibition erklärt werden kann (83, 84, 81). Tatsächlich berichteten 26,9 % der Patienten von einer Gewichtszunahme, überwiegend von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Intensität (UE Grad 1 und Grad 2: 81,1 % aller UE Gewichtszunahme; UE Grad 3: 18,9 %). Es traten keine höhergradigen UE (Grad > 3) oder SUE auf. Zudem brach kein Patient die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Gewichtszunahme ab. Insgesamt waren 58,5 % der UE bis zum Datenschnitt reversibel.

Die meisten Patienten mit einer Gewichtszunahme hatten keine UE, die mit einer Flüssigkeitsretention in Verbindung standen (85).

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 am häufigsten unter einer Therapie mit Entrectinib beobachteten UE und trat bei 42,6 % (95 % KI [33,7; 52]) der Patienten auf. Mehrheitlich handelte es sich hierbei um eine Fatigue milder oder moderater Intensität (UE Grad 1 und 2: 85,9 %; UE Grad 3: 14,1 %). Es trat keine schwerwiegende Fatigue auf. Ein Patient (0,9 %) brach die Behandlung mit Entrectinib ab, alle anderen Patienten konnten die Therapie mit Entrectinib fortführen. Die berichteten UE waren bis zum Datenschnitt zu 60,3 % zurückgegangen.

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 79,6 % der Patienten (95 % KI [71,1; 86,1]) beobachtet und zählen insgesamt zu den am häufigsten berichteten UE. Der überwiegende Anteil der beobachteten UE (97,7 %) war von milder (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung, während 2,3 % der UE schwer waren (Grad 3). Schwerwiegende gastrointestinale UE traten nur in Einzelfällen auf und wurden bei 2,8 % der Patienten beobachtet. Es wurde kein tödliches verlaufendes UE (UE Grad 5) berichtet. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund eines

gastrointestinalen UE ab. Die berichteten UE waren mehrheitlich (70,2 %) bis zum Datenschnitt zurückgegangen.

Lungeninfektionen

Lungeninfektionen wurden bei 18,5 % der Patienten beobachtet, wobei 11,1 % der Patienten ein UE Grad 1 oder Grad 2 und 7,4 % der Patienten ein UE Grad ≥ 3 hatten. Ein Patient (0,9 %) verstarb an einer Pneumonie. SUEs wurden bei 5,6 % der Patienten beobachtet, hierbei handelte es sich ausnahmslos um Pneumonien. Pneumonien waren zudem das häufigste schwerwiegende Einzel-UE in der beschriebenen Studienkohorte. Kein Patient brach die Behandlung mit Entrectinib aufgrund einer Lungeninfektion ab. Insgesamt war die überwiegende Mehrheit der Lungeninfektionen (90,5 %) bis zum Datenschnitt reversibel.

Ödeme

Ödeme stellen eines der häufigsten beobachteten UE von Entrectinib dar und wurden bei 39,8 % der Patienten festgestellt. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten (38,9 %) hatte ein Ödem Grad 1 oder Grad 2 (97,5 % aller UE Ödeme). Bei einem Patienten (0,9 %) wurde ein schweres Ödem (Grad 3) berichtet. Ein schwerwiegendes Ödem wurde bei 1,9 % der Patienten beobachtet. Alle Patienten mit einem Ödem konnten die Therapie mit Entrectinib fortsetzen, es wurden keine Behandlungsabbrüche gemeldet. Bis zum Datenschnitt waren 48,1 % der UE abgeklungen. Die UE Grad 3 und die SUE waren vollständig reversibel.

Die Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet weisen lokal fortgeschrittene, metastasierte solide Tumorerkrankungen auf, für die oftmals keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen bestehen. Insbesondere Hirnmetastasen stellen eine schwerwiegende und bisher nicht zufriedenstellend therapierbare Komplikation dar.

Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten medikamentösen Therapie bei NTRK-fusionspositiven malignen Erkrankungen und besitzt eine nachgewiesene sehr gute intrakranielle Wirksamkeit. Dies sollte bei der Beurteilung der Verträglichkeit und der einzelnen Raten an unerwünschten Ereignissen entsprechend berücksichtigt werden, ebenso wie die Tatsache, dass viele der Patienten bereits mehrfach vortherapiert sind.

Die beobachteten UE waren vielfach von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2) und oftmals reversibel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen, insgesamt brachen die Behandlung mit Entrectinib 12,0 % der Patienten aufgrund eines UE ab.

Hinweise zum Umgang mit unerwünschten Ereignissen sind zudem in der Fachinformation beschrieben, z.B. Dosisanpassungen bei Auftreten von UE, so dass die UE mehrheitlich als handhabbar zu beurteilen sind.

In Modul M4A werden die Verträglichkeitsdaten aller exponierten Patienten der Studie STARTRK-2 dargestellt. Insgesamt sind die Verträglichkeitsergebnisse der gesamten exponierten Studienpopulation mit denen der hier gezeigten Ergebnisse vergleichbar.

4.3.2.3.3.8 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.

Beschreibung der Wirksamkeit in Tumorentitäten mit mehr als 10 Patienten

Um zu einer Einschätzung des Patientennutzens von Entrectinib in NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren zu kommen, ist es erforderlich die Wirksamkeit histologie-übergreifend zu betrachten (86, 87). Die Betrachtungsweise wechselt von Behandlungen einzelner Entitäten zu der Ursache der Erkrankung auf molekularer Ebene jenseits von Entitäten. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hält in der Nutzenbewertung von Larotrectinib, das ebenfalls bei Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren angewandt wird, den Vergleich gegenüber der ZVT in jeder Entität für erforderlich. Die Durchführung von randomisierten kontrollierten Vergleichen auf Basis der Entitäten ist aufgrund der Seltenheit der Genumlagerung (0,2 – 0,4 %, vgl. M3B) und der daraus resultierenden Studiendauer (mind. 17 Jahre für die am schnellsten rekrutierende Entität) nicht realistisch (88) (vgl 4.5.3). Nur Entitäten mit mindestens 10 Patienten erlauben eine Einschätzung des Therapieeffektes (vgl. Subgruppen-Grenze des IQWiG-Methodenpapiers 5.0) (25). Um zu einer Einschätzung des Therapieeffektes auf Entitätsebene zu gelangen, werden weiter unten alle Entitäten dargestellt, die zehn oder mehr Patienten beinhalten: Mammary Analogue of Secretory Cancer (MASC; 12 Patienten), Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC; 12 Patienten) und Weichteilsarkom (11 Patienten) (vgl. Tabelle 4-35). Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Best Supportive Care (BSC) und antineoplastischer Therapie (siehe M3B). In der Nutzenbewertung von Larotrectinib wird vom G-BA der Vergleich gegenüber BSC gefordert. Um diesen Forderungen annähernd nachzukommen, wird versucht die entitätsspezifischen Ergebnisse in den Kontext einer unselektionieren und mit BSC-behandelten Patientenpopulation zu bringen.

Zusätzlich werden Fallberichte aus den drei Tumorentitäten MASC, NSCLC und Weichteilsarkom dargestellt, um Beobachtungen aus der klinischen Patientenversorgung wiederzugeben. Solche Berichte spielen eine wesentliche Rolle bei der Entdeckung neuer und/oder seltener Erkrankungen und können Beiträge für die Evaluation systemischer Ansätze in der Medizin liefern (89).

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Entitäten– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

STARTRK-2 NTRK EE			
Entität	**MASC**	**NSCLC**	**Weichteilsarkom**
N	**12**	**12**	**11**
Geschlecht, n (%)			
Männlich	7 (58,3%)	5 (41,7%)	5 (45,5%)
Weiblich	5 (41,7%)	7 (58,3%)	6 (54,5%)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	57,7 (11,3)	64,6 (8,0)	51,1 (16,5)
Median	56,5	62,5	53
Q1, Q3	48,5; 66,0	58,5, 71,5	39,0, 58,0
Min, Max	43; 76	53; 77	21; 81
Alterskategorie (Jahre), n (%)			
18 – 64	9 (75,0%)	6 (50,0%)	9 (81,8%)
≥ 65	3 (25,0%)	6 (50,0%)	2 (18,2%)
Geografische Region, n (%)			
Nord- und Südamerika	4 (33,3%)	5 (41,7%)	9 (81,8%)
Europa	4 (33,3%)	3 (25,0%)	2 (18,2%)
Asien	4 (33,3%)	4 (33,3%)	0
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Weiß	6 (50,0%)	8 (66,7%)	10 (90,9%)
Asiatisch	4 (33,3%)	4 (33,3%)	1 (9,1%)
Schwarz	0	0	0
Unbekannt	2 (16,7%)	0	0
Baseline BMI (kg/m^2)			
Mittelwert (SD)	24,59 (5,27)	25,27 (5,08)	28,24 (5,38)
Median	23,96	26,1	29,38
Q1,Q3	20,88; 26,79	21,71; 27,40	24,26; 32,71
Min, Max	17,2; 37,9	15,9; 33,1	17,2; 35,0
ECOG Performance Status, n (%)			
0	7 (58,3%)	3 (25,0%)	6 (54,5%)
1	3 (25,0%)	7 (58,3%)	4 (36,4%)
2	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1 (9,1%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Stadium der Erkrankung bei Studienbeginn, n (%)			
Lokal fortgeschritten	0	0	2 (18,2%)
Metastatische Krankheit	12 (100,0%)	12 (100,0%)	9 (81,8%)
ZNS-Metastasierung bei Studienbeginn (BICR, RECIST)			
ja	1 (8,3%)	7 (58,3 %)	2 (18,2%)
nein	11 (91,7%)	5 (41,7 %)	9 (81,8%)
Vorherige systemische Tumortherapie			
ja	4 (33,3%)	7 (58,3 %)	8 (72,7 %)

nein	8 (66,7%)	5 (41.7%)	3 (27,3 %)
Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien			
Keine	8 (66,7%)	5 (41.7%)	3 (27,3 %)
1	0	0	1 (9,1 %)
2 oder mehr	4 (33,3%)	7 (58,3 %)	7 (63,6 %)
Vorherige ZNS-Strahlentherapie			
ja	1 (8,3 %)	8 (66,7%)	1 (9,1%)
nein	0	0	1 (9,1%)
keine ZNS-Metastastasen zu Studienbeginn	11 (91,7 %)	4 (33,3%)	9 (81,8%)

NTRK EE: Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST v1,1, mit ≥ 6 Monate Follow-Up nach Feststellung des ersten Ansprechens (siehe Tabelle 4-36)

Datenschnitte: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30,04,2018, CCOD 31,10,2018 (siehe Tabelle 4-37)

[1]Weichteilsarkome: endometriales Stromasarkom, maligner peripherer Nervenscheidentumor, Sarkom ohne nähere Angaben, pleomorphes undifferenziertes Sarkom

Mammary Analogue of Secretory Cancer (MASC)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die NTRKf+ MASC in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE EMA-NTRK-Wirksamkeit**			
Endpunkt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit Monate [95 %-KI]**
Gesamtüberleben	12	1 (8,3)	n.e. [n.e.; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n**	**ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]**
Objektive Ansprechrate	12	11	91,7 [64,6; 98,5]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n**	**Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]**
Intrakranielle Objektive Ansprechrate	1	1	100 [20,7; 100]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
Dauer des Ansprechens	11	2 (18,2)	n.e. [5,98; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
Progressionsfreies Überleben	12	2 (16,7)	n.e. [n.e.; n.e.]

Zeit bis zum ZNS-Progress	1	1 (100)	14,32 [n.e.; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID 7 Monate [95 %-KI]**
EQ-5D VAS	12	6 (50)	n.e. [1,84; n.e.]
EORTC	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]**
Fatigue	12	7 (58,3)	3,78 [1,84; n.e.]
Übelkeit und Erbrechen	12	4 (33,3)	10,05 [3,71; n.e.]
Schmerzen	12	5 (41,7)	n.e. [3,71; n.e.]
Dyspnoe	12	5 (41,7)	n.e. [3,71; n.e.]
Schlafstörungen	12	4 (33,3)	n.e. [6,51; n.e.]
Appetitverlust	12	2 (16,7)	n.e. [n.e.; n.e.]
Obstipation	12	7 (58,3)	5,54 [0,94; n.e.]
Diarrhoe	12	6 (50)	n.e. [2,79; n.e.]
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	12	6 (50)	4,70 [1,84; n.e.]
Körperliche Funktion	12	5 (41,7)	n.e. [2,79; n.e.]
Rollenfunktion	12	4 (33,3)	n.e. [5,55; n.e.]]
Emotionale Funktion	12	2 (16,7)	n.e. [n.e.; n.e.]
Kognitive Funktion	12	6 (50)	6,37 [1,84; n.e.]
Soziale Funktion	12	5 (41,7)	n.e. [0,95; n.e.]

KI: Konfidenzintervall ; n.e.: nicht erreicht
Datenschnitte: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

Ein Drittel des MASC-Patientenkollektivs, für das in Deutschland keine Standardtherapie besteht, war vorbehandelt. Alle vorbehandelten Patienten hatten bereits zwei oder mehr Vortherapien erhalten. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (EMA-NTRK-Wirksamkeit) waren 91,7 % der Patienten am Leben (Medianes follow-up 12,3 Monate). 11 von 12 der behandelten Patienten (91,7 %) sprachen objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an. Ein Patient mit MASC litt unter ZNS-Metastasierung, welche mittels Strahlentherapie vorbehandelt war, die auf Entrectinib ansprach (iORR: 100 %). Das mediane PFS sowie die mediane DOR wurden für Patienten mit MASC zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Zeit bis zum ZNS-Progress betrug im Median 14,32 Monate (95 % KI [n.e.; n.e.]).

Fallbericht: 34-jährige Patientin mit metastasiertem sekretorischem Speicheldrüsenkarzinom (90)

Die 34-jährige Patientin wurde im Jahr 2006 mit einem Acinuszell-Karzinom der Ohrspeicheldrüse im Stadium III (pT3N0MO) erstdiagnostiziert. Der Tumor wurde operativ entfernt und nachbestrahlt. Fünf Jahre später wurden Fernmetastasen in Lunge, Mediastinum, Lungenfell und Thoraxwand festgestellt (siehe Abbildung 4-41). Im Verlauf wurde die Patientin mehrmals operiert – nun mit palliativer Intention – und erhielt eine Chemotherapie. In 2013 wurde der Befund re-evaluiert und eine breite NGS-Testung des Tumormaterials führte zur Änderung der Diagnose zu einem MASC. Die NGS-Testung zeigte die für das MASC pathognomonische ETV6-NTRK3-Genfusion. Die Patientin wurde mit Crizotinib behandelt und erlitt nach 18 Wochen einen Progress.

Vor Behandlung mit Entrectinib 9 Wochen nach Behandlungsbeginn

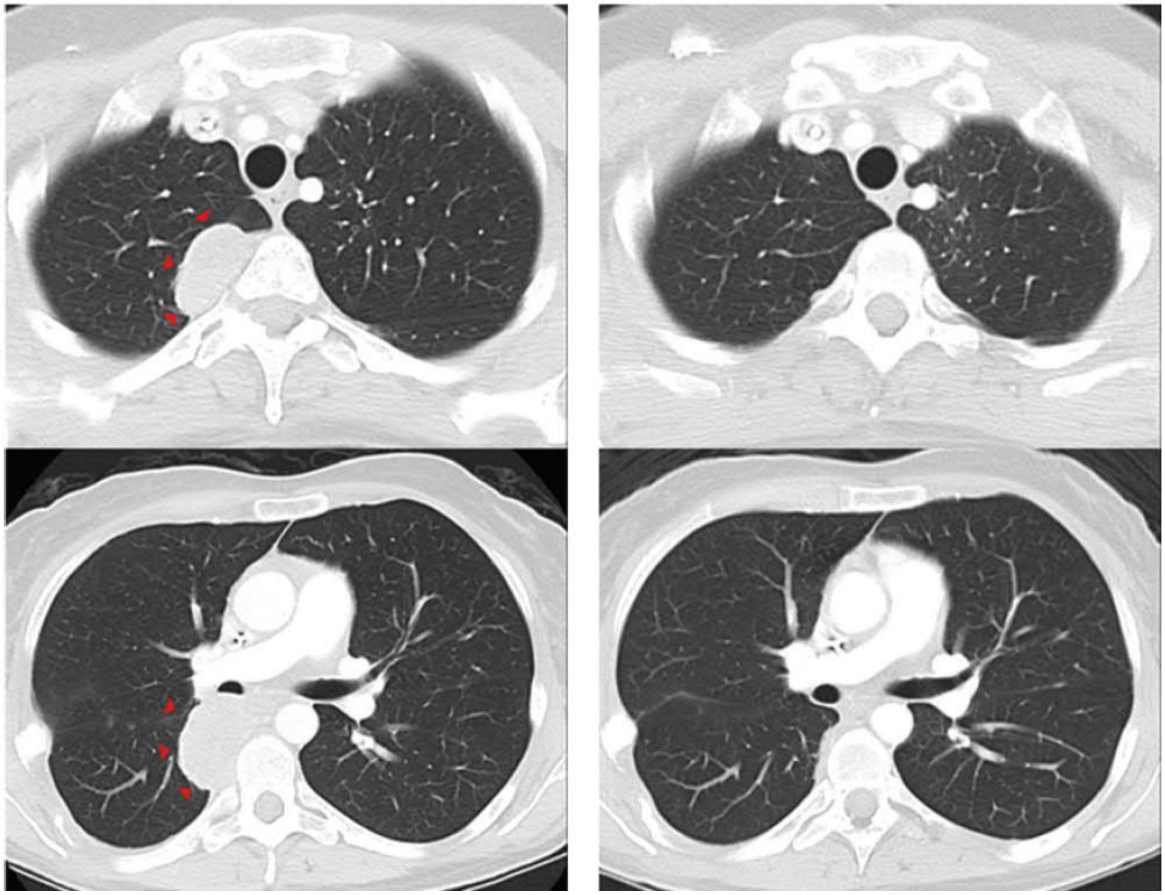


Abbildung 4-41 34-jährige Patientin mit metastasiertem sekretorischem Speicheldrüsenkarzinom (Computertomographie des Thorax; rote Pfeile: Pleura-basierte Metastasen im rechten Hemithorax) (90)

2015 wurde die Patientin in die Studie STARTRK-1 eingeschlossen und erhielt Entrectinib in einer Dosierung von 750 mg täglich. Wegen einer asymptomatischen Neutropenie Grad 3 wurde die Dosis auf 500 mg täglich angepasst und die Patientin war daraufhin beschwerdefrei. Bereits nach 4 Wochen besserte sich die klinische Symptomatik der vorbestehenden Ödeme der Gliedmaßen und in der achten Woche war die Patientin symptomlos. Unter Entrectinib kam es zu einer partiellen Remission des Tumors (siehe Abbildung 4-41), die 7 Monate anhielt. In diesem Zeitraum ging die Tumorlast um 89 % zurück. Die Patientin beendete die Therapie nach 10 Monaten.

Gegenüberstellung der STARTRK-2 mit historischen Daten innerhalb der Tumorentität MASC

Die Therapie des MASC reicht von einfacher Exzision bis zu radikalen Resektionen, Nackendissektionen, adjuvanter Strahlentherapie und/oder adjuvanter systemischer

Chemotherapie. Für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende MASC sind bisher keine Standardtherapien beschrieben bzw. zugelassen (91). In der Literatur findet sich keine Beschreibung zu Wirksamkeit von BSC in MASC. Bei Patienten, die BSC erhalten, ist jedoch kein Tumoransprechen und somit kein Aufhalten des Tumorprogresses zu erwarten, da Therapeutika zur Linderung von Symptomen nicht antineoplastisch wirken (15). Dem entgegen steht eine objektive Ansprechrate von 92 % auf die Therapie mit Entrectnib. Das mediane PFS sowie die mediane DOR wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,2 Monaten (für die NTRK EE) nicht erreicht.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für NTRKf+ NSCLC in STARTRK-2

STARTRK-2 NTRK EE EMA-NTRK-Wirksamkeit			
Endpunkt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit Monate [95 %-KI]**
Gesamtüberleben	12	5 (41,7)	14,85 [5,88; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n**	**ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]**
Objektive Ansprechrate	12	8	66,7 [39,1; 86,2]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n**	**Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]**
Intrakranielle Objektive Ansprechrate	7	4	57,1 [25; 84,2]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
Dauer des Ansprechens	8	3 (37,5)	n.e. [5,59; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
Progressionsfreies Überleben	12	6 (50)	14,85 [4,53; n.e.]
Zeit bis zum ZNS-Progress	7	4 (57,1)	8,94 [5,55; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID 7**

			Monate [95 %-KI]
EQ-5D VAS	12	7 (58,3)	4,63 [0,99; n.e.]
EORTC	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]**
Fatigue	12	8 (66,7)	1,91 [0,95; 6,51]
Übelkeit und Erbrechen	12	5 (41,7)	n.e [1,87; n.e.]
Schmerzen	12	6 (50)	4,63 [1,02; n.e.]
Dyspnoe	12	8 (66,7)	4,63 [1,02; 5,09]
Schlafstörungen	12	1 (8,3)	n.e [n.e.; n.e.]
Appetitverlust	12	5 (41,7)	5,55 [1,87; n.e.]
Obstipation	12	6 (50)	1,02 [0,95; n.e.]
Diarrhoe	12	6 (50)	2,83 [0,99; n.e.]
Dyspnoe	12	7 (58,3)	1,81 [0,95; n.e.]
Husten	12	6 (50)	13,83 [0,95; n.e.]
Bluthusten	12	0 (0)	n.e [n.e.; n.e.]
Wunder Mund	12	4 (33,3)	n.e [1,91; n.e.]
Dysphagie	12	6 (50)	3,93 [0,95; n.e.]
Periphere Neuropathie	12	9 (75)	0,97 [0,95; 1,91]
Alopezie	12	2 (16,7)	11,07 [11,07; n.e.]
Brustschmerzen	12	4 (33,3)	n.e [4,63; n.e.]
Schmerzen in Arm/Schulter	12	2 (16,7)	n.e [4,63; n.e.]
Sonstige Schmerzen	12	4 (33,3)	n.e [4,63; n.e.]

Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	12	9 (75)	1,84 [1,04.; 5,09]
Körperliche Funktion	12	8 (66,7)	1,02 [0,95; 5,09]
Rollenfunktion	12	7 (58,3)	4,63 [0,99: 12,02]
Emotionale Funktion	12	5 (41,7)	n.e [1,02; n.e.]
Kognitive Funktion	12	8 (66,7)	0,99 [0,95; n.e.]
Soziale Funktion	12	8 (66,7)	2,83 [0,95; 6,51]

KI: Konfidenzintervall ; n.e.: nicht erreicht
Datenschnitte: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson; Zur Operationalisierung des EORTC LC-13 siehe Modul 4A
Quelle: Anhang 4-G

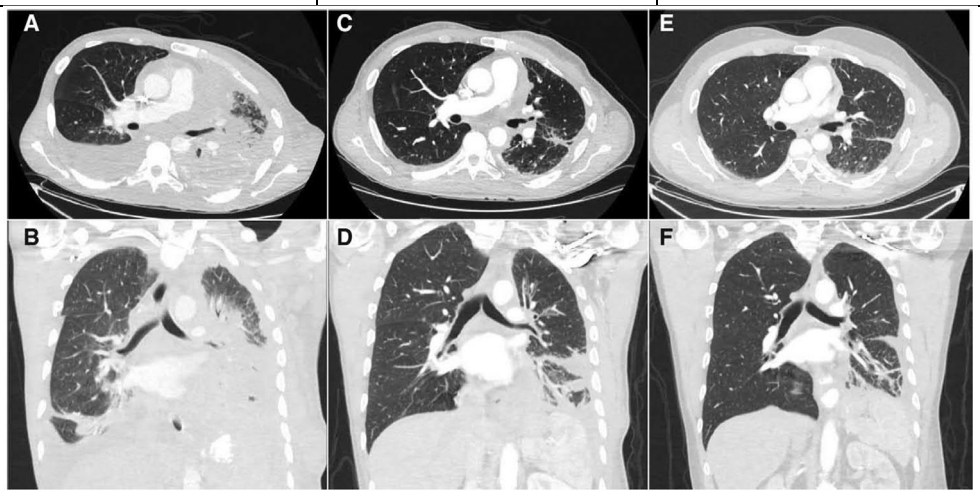
Mehr als die Hälfte (58,3 %) des Patientenkollektivs war bereits stark vorbehandelt. 7/12 Patienten wiesen eine ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn auf; die Bewertung durch den Studienarzt identifizierte einen weiteren Patienten mit ZNS-Metastasen (8/12, 66,7 %). Das mediane OS betrug bei Patienten mit NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naivem NSCLC 14,85 Monate (95 % KI [5,88; n.e.]). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (EMA-NTRK-Wirksamkeit) waren 58,3 % der Patienten am Leben (Medianes follow-up 8,1 Monate). Zwei Drittel der Patienten (67 %) sprachen objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an. Von 7 Patienten mit ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn sprachen 57,1 % intrakraniell auf die Behandlung an. Das mediane PFS betrug 14,85 Monate (95 % KI [4,53; n.e.]); die mediane Zeit bis zum ZNS-Progress lag bei 8,94 Monaten (95 % KI [5,55; n.e.]. Die mediane DOR wurde nicht erreicht.

Fallbericht: 45-jähriger Patient mit NSCLC (92)

Dieser 45-jährige Patient wurde 2013 mit einem metastasierten Adenokarzinom der Lunge (Stadium IV) erstdiagnostiziert. Der Patient war Raucher mit einer Anamnese von 30 Packungsjahren. Trotz vier Therapielinien mit Carboplatin und Pemetrexed, Pembrolizumab, Docetaxel und Vinorelbin schritt das Tumorwachstum voran. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in die STARTRK-1-Studie hatte der Patient einen reduzierten Allgemeinzustand (ECOG PS 2) und litt unter Schmerzen im Bereich des Brustkorbes (SQSTM1-NTRK1-Genfusion). Zudem bestand Sauerstoffbedarf und eine Ruhedyspnoe. Der Tumor ließ sich an der linken Brustwand tasten und auch mehrere Satellitenmetastasen konnten in diesem Bereich ertastet werden (siehe Abbildung 4-42). Die Computertomographie(CT)-Aufnahmen des Kopfes zeigten 15-20 kleine, neuaufgetretene Hirnmetastasen. Die begonnene Therapie mit Entrectinib 450 mg/m^2 KOF täglich wurde gut vertragen und Nebenwirkungen (Dysgeusie Grad 1, Parästhesie Grad 1, Fatigue Grad 2) gingen vollständig zurück. Innerhalb von drei Wochen nach Therapiebeginn brauchte der Patient keinen Sauerstoff mehr und fühlte keine Schmerzen und Luftnot mehr. Auch die Bildgebung am Tag 26 nach Therapiebeginn

zeigte ein partielles Ansprechen des Primärtumors und aller Metastasen. An Tag 155 war das Tumorgeschehen um 77 % zurückgegangen. Insbesondere die Hirnmetastasen sprachen mit einer Komplettremission gut auf Entrectinib an. Der Patient erhielt zum Zeitpunkt des Berichts weiterhin Entrectinib.

Vor Behandlung mit Entrectinib	Tag 26 nach Behandlungsbeginn	Tag 155 nach Behandlungsbeginn



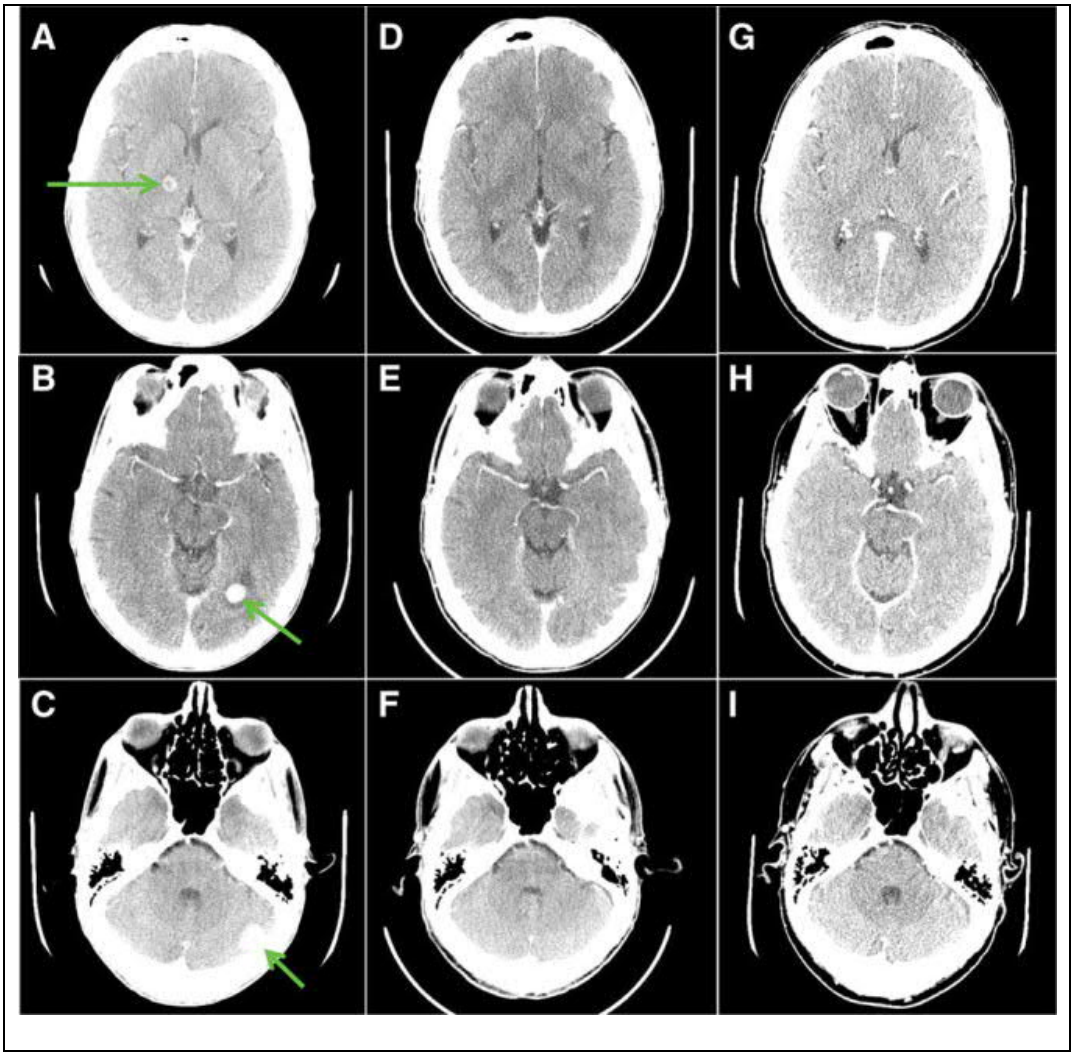


Abbildung 4-42: 45-jähriger Patient mit NSCLC; oben: Horizontale (A) und koronale (B) CT-Bilder der Brust am Tag -7 (Scan zu Studienbeginn), am Tag 26 (C, D) und am Tag 155 (E, F) auf Entrectinib; unten (A-C) Kopf-CT-Scan am Tag -7 (Studienbeginn), grüne Pfeile markieren Metastasen im rechten Thalamus (A), im linken Okzipitallappen (B) und im linken Kleinhirn (C). (D-I) Restaging der Kopf-CT-Scans am Tag 26 (D-F) und am Tag 155 (G-I) auf Entrectinib. (92)

Gegenüberstellung der STARTRK-2-Studie mit historischen Daten innerhalb der Tumorentität NSCLC

Tabelle 4-72: Ergebnisse für NSCLC mit BSC

Endpunkt	Studie	Analysepopulation N	Patienten mit Ereignis n (%)	mediane Zeit Monate
Gesamtüberleben	(93)	2.714	2.533 (93,3)	4,5
Gesamtüberleben	(94)	78	71 (91)	4,8

Gesamtüberleben	(95)	361	338 (96)	5,7
Gesamtüberleben	(96)	98	54 (73) (24 loss to follow-up)	4,1
Progressionsfreies Überleben	(94)	78	77 (99)	0,5
	Studie	**Analysepopulation N**	**Wert zu Studienbeginn**	**Wert nach 12 Wochen**
Fatigue	(95)	123	45 (26,85)*	48,1 (23,46)*
Dyspnoe	(95)	123	48,2 (27,78)*	47,6 (25,93)*
Schmerz	(95)	123	30,1 (25)*	31,5 (18,52)*
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	(95)	123	53,5 (72,92)*	48,5 (69,44)*
Emotionale Funktion	(95)	123	64.8 (86,11)*	69,5 (82,41)*
Körperliche Funktion	(95)	123	60 (81,67)*	53,5 (79,26)*
Die zitierten Daten zur BSC-Therapie basieren auf der aktuellen S3-Leitliniene (97); * Die Zahlen in den Klammer zeigen die Symptom/Lebensqualitätswerte der NTRKf+-NSCLC-Patienten unter Entrectinib zu Studienbeginn und Woche 12 (Zyklus 4 Tag 1).				

Bei NSCLC-Patienten, die BSC erhalten, beträgt das berichtete mediane OS nur 4,1 bis 5,7 Monate (Tabelle 4-72). Das mediane PFS war in einer Studie mit nur 0,5 Monaten beschrieben (94). Dem entgegen steht unter der Therapie mit Entrectinib ein medianes OS sowie ein medianes PFS von 14,85 Monaten. Die objektive Ansprechrate liegt bei 66,7 %. Unter BSC ist kein Tumoransprechen und somit kein Aufhalten des Tumorprogresses zu erwarten, da Therapeutika nur zur Linderung von Symptomen eingesetzt werden, jedoch nicht antineoplastisch wirken (15). Auch die intrakranielle Ansprechrate in Patienten mit Hirnmetastasen zeigen eine beeindruckende Ansprechrate von 57 % in dieser Population mit negativer Prognose.

Weichteilsarkom

Tabelle 4-73: Ergebnisse für NTRKf+ Weichteilsarkom in STARTRK-2

STARTRK-2 **NTRK EE EMA-NTRK-Wirksamkeit**			
Endpunkt	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit Monate [95 %-KI]**
Gesamtüberleben	11	6 (45,5)	16,95 [10,64; n.e.]

	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n**	**ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]**
Objektive Ansprechrate	11	6	54,5 [28; 78,7]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n**	**Intrakranielle ORR (BICR, RECIST) % [95 %-KI]**
Intrakranielle Objektive Ansprechrate	2	1	50 [9,5; 90,5]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
Dauer des Ansprechens	6	4 (66,7)	9,30 [3,94; 15,05]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane DOR (BICR) Monate [95 %-KI]**
Progressionsfreies Überleben	11	8 (72,7)	10,64 [6,67; 15,74]
Zeit bis zum ZNS-Progress	2	1 (50)	7,89 [n.e.; n.e.]
	Analysepopulation N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um MID 7 Monate [95 %-KI]**
EQ-5D VAS	11	4 (36,4)	n.e. [3,75; n.e.]
EORTC	**Analysepopulation N**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte Monate [95 %-KI]**
Fatigue	11	6 (54,5)	4,57 [2,10; n.e.]
Übelkeit und Erbrechen	11	7 (63,6)	4,57 [1,18; n.e.]
Schmerzen	11	6 (54,5)	4,57 [0,95; n.e.]
Dyspnoe	11	4 (36,4)	n.e. [2,79; n.e.]
Schlafstörungen	11	3 (27,3)	n.e. [4,57; n.e.]
Appetitverlust	11	4 (36,4)	9,23 [4,57; n.e.]
Obstipation	11	6 (54,5)	4,57 [1,02; n.e.]

Diarrhoe	11	8 (72,7)	3,71 [1,87; 6,74]
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	11	4 (36,4)	n.e. [3,75.; n.e.]
Körperliche Funktion	11	6 (54,5)	4,57 [2,10; n.e.]
Rollenfunktion	11	6 (54,5)	4,57 [1,91; n.e.]
Emotionale Funktion	11	6 (54,5)	4,57 [1,87; n.e.]
Kognitive Funktion	11	5 (45,5)	4,57 [1,91; n.e.]
Soziale Funktion	11	5 (45,5)	n.e. [1,02; n.e.]

KI: Konfidenzintervall ; n.e.: nicht erreicht
Datenschnitte: EMA-NTRK-Wirksamkeit: ECOD 30.04.2018, CCOD 31.10.2018
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

Das Patientenkollektiv war bereits stark vorbehandelt. 63,6 % NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naive Weichteilsarkom-Patienten erhielten bereits zwei oder mehr systemische antineoplatische Therapien. Das mediane OS betrug bei Patienten mit NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naivem Weichteilsarkom 16,95 Monate (95 % KI [10,64; n.e.])(vgl. Tabelle 4-73). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (EMA-NTRK-Wirksamkeit) waren 54,5% der Patienten am Leben (Medianes follow-up 10,8 Monate). Über die Hälfte der Patienten (54,5 %) sprachen objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an. 1 von 2 Patienten mit ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn sprach intrakraniell auf die Behandlung an. Das mediane PFS betrug 10,6 Monate (95 % KI [6,67; 15,74]); die mediane Zeit bis zum ZNS-Progress lag bei 7,9 Monaten (95 % KI [n.e.; n.e.]).

Fallbericht: 49-jährige Patientin mit Endometrium-Stroma-Sarkom

Die 49-jährige Patientin wurde mit einem in Lungen und Niere metastasierten Endometrium-Stroma-Sarkom in die STARTRK-2-Studie eingeschlossen (TPM3-NTRK1-Genfusion). Vor der Behandlung mit Entrectinib wurde versucht den Tumor operativ mittels abdominaler Hysterektomie und beidseitiger Eileiter-Eierstock-Entfernung zu behandeln. An systemischen Vortherapien erhielt die Patientin Gemcitabin, Doxorubin sowie Docetaxel. Der Patientin ging es zunehmend schlechter mit Schmerzen und der belastend großen Tumormasse (siehe Abbildung 4-43).

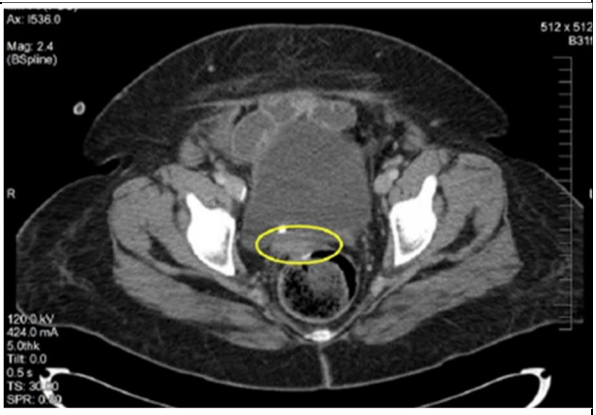
Vor Behandlungsbeginn	Nach dem 3. Behandlungszyklus
	

Abbildung 4-43 49-jährige Patientin mit Endometrium-Stroma-Sarkom, Computertomographie des Abdomens; gelbe Kreise Reduktion der prärektalen Masse (98)

Kurz nach Therapiebeginn mit Entrectinib ging es der Patientin bereits wesentlich besser. Der Tumor sprach gut auf die Therapie an (im Verlauf partieller Rückgang um 79 % im Vergleich zu Behandlungsbeginn). Die Patientin erhielt zum Zeitpunkt des Berichts weiterhin Entrectinib.

Gegenüberstellung der STARTRK-2-Studie mit historischen Daten innerhalb der Tumorentität Weichteilsarkome

Studiendaten zeigen, dass Patienten mit Weichteilsarkomen unter BSC oder Placebo ein medianes OS zwischen 6,7 und 10,8 Monaten haben (99). Das mediane OS unter Entrectinib betrug bei Patienten mit NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naivem Weichteilsarkom 16,95 Monate (95 % KI [10,64; n.e.]) und sorgt somit für eine Lebensverlängerung von über 10, respektive 6 Monaten versus BSC. Britische Daten zeigen eine noch kürzere Überlebenszeit unter BSC: zwischen der Entscheidung für BSC und dem Tod der Patienten lagen im Median nur 3,4 Wochen (100).

Da bei BSC keine anti-neoplastischen Medikamente zur Anwendung kommen, setzt der Progress der Erkrankung meist unmittelbar ein (mPFS 0,9 -1,8 Monate) (99). Dagegen sprachen über die Hälfte der Patienten (54,5 %) objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an. Das mediane PFS betrug 10,6 Monate (95 % KI [66,7; 15,74]); Entrectinib bewirkt somit auch bei der Progressions-freien Zeit eine relevante Verlängerung von knapp 9 Monaten.

Diese historischen Daten sind vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass ein Großteil der Patienten in den genannten Studien nach Progress unter Placebo oder BSC noch eine antineoplastische Therapie erhielt. Exemplarisch wechselten 91,8 % der Patienten in der Studie T-SAR nach Progress unter BSC in den Behandlungsarm mit Trabectedin (101).

Pädiatrische Population

Fallbericht: 20 Monate altes Kleinkind mit infantilem Fibrosarkom (102)

Der 20 Monate alte Junge wurde bereits bei Geburt mit einem infantilen Fibrosarkom diagnostiziert. Die ETV6-NTRK3-Fusion ist bei infantilen Fibrosarkomen pathognomonisch. Da der Patient zu jung für den Einschluss in die Studie STARTRK-NG war, erhielt er im Rahmen eines Compassionate Use Programms Zugang zu Entrectinib. Zu diesem Zeitpunkt war der Tumor bereits zerebral metastasiert (siehe Abbildung 4-44). Die Therapie wurde in einer Dosierung von 200 mg/m2 KOF begonnen und bei guter Verträglichkeit auf 400 mg/m2 KOF gesteigert. Vor Therapiebeginn war der Patient schläfrig und wenig aktiv für ein Kleinkind. Er verweigerte Nahrung. 35 Tage nach Therapiebeginn mit Entrectinib zeigte sich eine klinische Besserung, die sich in vermehrter Aktivität, Krabbeln und Wachheit ausdrückte. In der Bildgebung war ein Rückgang der ZNS-Metastasen und des begleitenden Ödems zu beobachten. Der Patient erhielt zum Zeitpunkt des Berichts weiterhin Entrectinib.

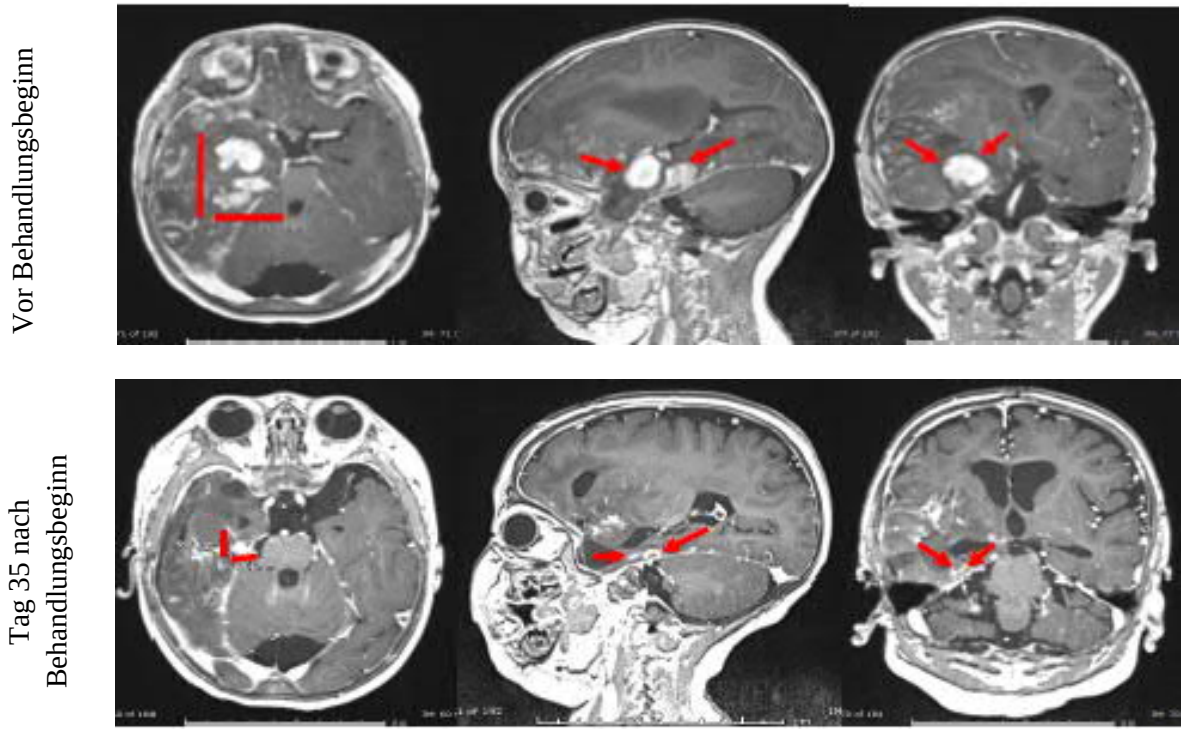


Abbildung 4-44 20 Monate altes Kind mit infantilem Fibrosarkom; Kopf-CT-Scan zu Studienbeginn und 35 Tage nach Behandlung mit Entrectinib (102)

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 (61)
	Studienregistereinträge (60, 58, 59): clinicaltrials.gov (58) ICTRP (59) EUCTR (60)

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:

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 25.06.2020].

ClinicalTrials.gov: 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, RXDX-101-02|2015-003385-84|GO40782. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267; [aufgerufen 25.06.2020].

WHO ICTRP: 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; 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267; [aufgerufen 26.06.2020].

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilunge 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“ (24).

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie handelt es sich um kein RCT, sondern um eine einarmige interventionelle Studie. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien (24), die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie 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 die 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 Multizentrizität 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 Studienprotokoll beschrieben ist (103). Die Studienvisiten, die Behandlungsschemata und weitere Studienaspekte sind ebenfalls im Protokoll 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 (61).

Sowohl FDA als auch EMA haben für die STARTRK-2 das Studiendesign und –ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet.

(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:

- *Gesamtüberleben*

  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 (104). 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 und Zeit bis zum ZNS-Progress) sowie des PFS beruht auf der Beurteilung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfärzte und/oder einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (Blinded indepent central review, BICR).

  Bei einer lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung sind Spontanremissionen bisher nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich (13). Somit kann das Tumoransprechen den Behandlungseffekt plausibel darstellen. Deshalb sind ORR, DOR, iORR, Zeit bis zum ZNS-Progress und PFS auch in einarmigen onkologischen Studien belastbare Endpunkte.

- *Verträglichkeit*

  Die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen 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 Veträglichkeitsendpunkten genauer beschrieben (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.7) (103). Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

Damit sind die Endpunkte OS, Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), intrakranielle Objektive Ansprechrate (iORR), Zeit bis zum ZNS-Progress, progressionsfreies Überleben (PFS) und die Verträglichkeit im einarmigen Studiendesign patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

Als weniger stark belastbar gelten:

- *Symptomatik (aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13)*

  Die Symptomatik der Erkrankung ist, wenn sie vom Patienten berichtet wird, immer patientenrelevant (25). 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 (aus dem Fragebogen EQ-5D VAS)*

  Der Gesundheitszustand ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Gesundheit betrifft (25). Sie wurde in der Studie STARTRK-2 mittels des etablierten, validierten generischen Instrumentes EQ-5D VAS gemessen (53).

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 (25). Sie wurde in der Studie STARTRK-2 mittels des etablierten, validierten krebsspezifischen Instrumentes EORTC QLQ-C30 gemessen (78).

  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 wurden mit OS, ORR, DOR, PFS, iORR, Zeit bis zum ZNS Progress und Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die in der einarmigen Studie belastbar interpretiert werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die NTRK-Fusion wurde in mehr als 20 verschiedenen soliden Tumoren nachgewiesen (65). Die bisherige in der Onkologie vorherrschende Betrachtungsweise klassifiziert und therapiert Tumore vor allem nach ihrer Entität bzw. Histologie. Entrectinib bricht dieses Konzept auf, da es unabhängig von der Tumorentiät wirkt. Um das histologieunabhängige Konzept der NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumore in der frühen Nutzenbewertung adäquat bewerten zu können, müssen neue Denkweisen und Methoden der Bewertung angestrebt werden.
In der Zukunft der Onkologie werden Therapien immer häufiger auf den einzelnen Patienten mit seinem individuellen Krankheitsverlauf und seinen Tumorcharakteristika inkl. Biomarker und Resistenzen zugeschnitten. Gleichzeitig werden zukünftig aufgrund der beeindruckenden Wirksamkeit zielgerichteter Behandlung Therapien in Abhängigkeit von Biomarkern entwickelt, die für immer seltener vorkommende Tumorcharakteristika zugeschnitten sind (105–111). Dadurch werden Indikation und Therapien immer weiter in derartig niedrig prävalente Entitäten zerfallen, dass vergleichende Studien mit klassischen Annahmen zum Signifikanzniveau α=0.05 und einer Power β=0.8 nahezu unmöglich bzw. unrealistisch sind (88).

NTRKf+ solide Tumore sind sehr selten (0,2 – 0,4 % aller soliden Tumore) und ihr natürlicher Verlauf kann bisher nur punktuell durch die Literatur beschrieben werden, da der Biomarker und seine zielgerichtete Therapie im medizinischen Alltag noch sehr neu sind (65).

Bisher standen für Patienten mit NTRKf+ soliden Tumoren keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. In naiven Vergleichen hat sich gezeigt, dass Patienten im Allgemeinen stärker von einer zielgerichteten Therapie profitieren als von nicht-zielgerichteten Therapien (111–115). Aufgrund der niedrigen Prävalenz wäre die Screening- und Rekrutierungsphase eines RCT für einen spezifischen Tumortyp mit NTRK-Fusion sehr langwierig und ist daher nicht realistisch durchführbar (88, 110). Zum Vergleich: 325 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive soliden Tumoren in Deutschland resultiert in einer Prävalenz von 0,04 pro 10.000 Bürgern und würde unter anderen Umständen eine seltene Erkrankung repräsentieren (vgl. Modul 3B). Das vorliegende Basket-Studienkonzept ist daher die passende Alternative.

Es gibt Hinweise darauf, dass Genfusionen in NTRK mit einem signifikant verkürzten OS einhergehen (2, 116). Therapieziele bei Patienten im lokal fortgeschrittenen, metastasierten Stadium sind die Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums und die Linderung der belastenden Begleitsymptome (18). Ein schwerwiegendes klinisches Problem stellen Hirnmetastasen dar. Diese betreffen etwa 20 bis 40 % aller Krebspatienten und kommen auch bei Tumortypen vor, für die NTRK-Fusionen identifiziert wurden (31, 117). Die Prognose bei Hirnmetastasen ist sehr schlecht – unbehandelt wird mit einem mittleren Überleben von 1 bis 2 Monaten gerechnet (31, 32, 117).

Die offene, multizentrische, globale Phase II-Basket-Studie STARTRK-2 untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Entrectinib in der Behandlung von Patienten mit NTRKf+

NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren. Da Entrectinib über alle Tumorentitäten und Therapielinien hinweg wirkt, können die Ergebnisse der unterschiedlichen Entitäten und Therapielinien zusammengefasst werden. STARTRK-2 wurde konzipiert, um neben dem systemischen Ansprechen eine gute Wirksamkeit auf intrakranielle Metastasen nachzuweisen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Entrectinib bei NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Patienten der Zielpopulation befinden sich im kurativen Stadium, in welchem eine Therapie zu schwerer Morbidität führen würde, oder im palliativen Stadium, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist und eines der Therapieziele die Lebensverlängerung ist. Zu Studienbeginn befand sich die Tumorerkrankung bei fast allen Patienten (97 %) bereits im metastasierten Stadium.
Das Patientenkollektiv war bereits stark vorbehandelt. In der STARTRK-2 waren fast zwei Drittel der Patienten (62 %) mit einer systemischen Krebstherapie vorbehandelt. 68 Patienten (54,9 %) erhielten zwei oder mehr Vortherapien. Das OS beträgt in diesem Setting üblicherweise nur Wochen oder wenige Monate (118, 119). Das mediane OS der Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren beträgt 23,9 Monate (95 % KI [16,03;n.e.]). Durch die zielgerichtete Therapie mit Entrectinib überleben die Patienten durchschnittlich rund zwei Jahre. Zudem beeinträchtigt die Therapie für den überwiegenden Anteil der Patienten nicht Lebensqualität und führt nicht zu intolerablen Nachteilen bei der Verträglichkeit. Entrectinib bedeutet für dieses Patientenkollektiv mit schlechter Prognose eine deutliche Verbesserung der Therapiemöglichkeiten.

> MASC: Das mediane OS wurde bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (EMA-NTRK-Wirksamkeit) waren 91,7 % der Patienten am Leben. n.e. [n.e.; n.e.]. In der Literatur findet sich keine Beschreibung zu Wirksamkeit von BSC bei MASC.
>
> NSCLC: Das mediane OS betrug bei Patienten mit NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naivem NSCLC 14,85 Monate (95 % KI [5,88; n.e.]). Bei NSCLC-Patienten, die BSC erhalten, beträgt das berichtete mediane OS nur 4,1 bis 5,7 Monate (93–96).
>
> Weichteilsarkom: Das mediane OS betrug bei Patienten mit NTRKf+, NTRK-Inhibitor-naivem Weichteilsarkom 16,95 Monate (95 % KI [10,64; n.e.]). Patienten mit Weichteilsarkomen haben unter BSC oder Placebo ein medianes OS zwischen 6,7 und 10,8 Monaten (99).

Die Ergebnisse in allen beschriebenen Entitäten unterstreicht die entitätsübergreifende Wirksamkeit von Entrectinib.

Da die Datenlage keine Quantifizierung zulässt, jedoch die bestmögliche Evidenz für einen Zusatznutzen zeigt, wird für den Endpunkt OS ein Anhaltspunkt auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Tumoransprechen

Tumoransprechen wird in STARTRK-2 anhand von ORR und DOR bestimmt. Die ORR zeigt das direkte Ansprechen auf die Therapie durch Verringerung der Tumorlast, wodurch eine Progression und Verschlechterung der Symptomatik verzögert sowie die Prognose der Patienten verbessert werden kann (16–18). Je länger der Effekt der Therapie anhält, desto länger profitieren die Patienten von den genannten positiven Effekten.

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren in STARTRK-2 sprachen auf die Behandlung an (60,6 %; 95 %-KI [48,9; 71,1], BICR). Das systemische Ansprechen hielt im Median über ein Jahr lang an (12,91 Monate 95 %-KI [9,26;n.e.] BICR).

MASC: 11 von 12 der behandelten Patienten sprachen objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an (ORR 91,7 % 95 %-KI [64,6; 98,5], BICR)). In der Literatur findet sich keine Beschreibung zu Wirksamkeit von BSC in MASC.

NSCLC: Zwei Drittel der Patienten (66,7 %) sprachen objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an. Die mediane DOR wurde nicht erreicht.

Weichteilsarkom: Über die Hälfte der Patienten (ORR 54,5 % 95 % KI [28; 78,7]) sprachen objektiv auf die Therapie mit Entrectinib an. Da bei BSC keine anti-neoplastischen Medikamente zur Anwendung kommen, setzt der Progress der Erkrankung meist unmittelbar ein (mPFS 0,9 -1,8 Monate) (100).

Die Ergebnisse in allen beschriebenen Entitäten unterstreicht die entitätsübergreifende Wirksamkeit von Entrectinib.

Intrakranielles Tumoransprechen

Der Anteil der Patienten, die unter Behandlung mit Entrectinib ein Ansprechen nach den patientenrelevanten Kriterien RECIST v1.1 der zu Studienbeginn messbaren ZNS-Läsionen zeigten, betrug 46,7 % (95 % KI [24,8; 69,9]). Diese Zahlen sprechen für eine deutliche intrakranielle Wirksamkeit.

MASC: Ein Patient mit MASC litt unter ZNS-Metastasierung, die auf Entrectinib ansprach (iORR: 100 %; 95 %-KI [20,7; 100], BICR).

NSCLC: Von 7 Patienten mit ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn sprachen 57,1 % (95 % KI [25; 84,2]) intrakraniell auf die Behandlung an.

Weichteilsarkom: 1 von 2 Patienten mit ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn sprach intrakraniell auf die Behandlung an (iORR 50 95 % KI [9,5; 90,5]).

Die Ergebnisse in allen beschriebenen Entitäten unterstreicht die entitätsübergreifende Wirksamkeit von Entrectinib.

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

Progressionsfreies Überleben

Im Median erlitten die Patienten unter der Behandlung mit Entrectinib nahezu ein Jahr lang keinen Progress ihrer Tumorerkrankung (medianes PFS 11,24 Monate; 95 %-KI [7,66;15,74]). Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen zum Tumoransprechen und bedeutet für die Patienten, dass sie mindestens ein Jahr lang keiner Folgetherapie und deren Nebenwirkungen ausgesetzt werden müssen. Patienten mit ZNS-Metastasen erlitten im Median innerhalb von knapp 8 Monaten keinen Progress im ZNS (7,89 Monate, 95 %-KI [5,55;14,32]).

MASC: Das mediane PFS wurde bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom noch nicht erreicht. Jedoch waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes (EMA-NTRK-Wirksamkeit) 91,7 % der Patienten am Leben. n.e. [n.e.; n.e.] und 91,7 % sprachen auf die Behandlung an. In der Literatur findet sich keine Beschreibung zu Wirksamkeit von BSC in MASC.

NSCLC: Das mediane PFS betrug 14,85 Monate (95 % KI [4,53; n.e.]); die mediane Zeit bis zum ZNS-Progress lag bei 8,94 Monaten (95 % KI [5,55; n.e.]). Das mediane PFS unter BSC war in einer Studie mit nur 0,5 Monaten beschrieben (95).

Weichteilsarkom: Das mediane PFS betrug 10,6 Monate (95 % KI [6,67; 15,74]); die mediane Zeit bis zum ZNS-Progress lag bei 7,9 Monaten (95 % KI [n.e.; n.e.]). Da bei BSC keine anti-neoplastischen Medikamente zur Anwendung kommen, setzt der Progress der Erkrankung meist unmittelbar ein (mPFS 0,9 -1,8 Monate) (100).

Die Ergebnisse in allen beschriebenen Entitäten unterstreicht die entitätsübergreifende Wirksamkeit von Entrectinib.

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

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt eine im Anwendungsgebiet erwartete, heterogene Symptomatik.

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis Zyklus 26 des aktuellen Datenschnitts lag die Rücklaufquote jeweils über 70 %.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang anhaltenden stabilisierenden Effekt auf die Syptomatik.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis Zyklus 26 des aktuellen Datenschnitts lag die Rücklaufquote jeweils über 70 %.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang anhaltenden Erhalt des Gesundheitszustands.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, und für den subjektiven Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis Zyklus 26 des aktuellen Datenschnitts lag die Rücklaufquote jeweils über 70 %.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen lang anhaltenden Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ein Zusatznutzen ist für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, nicht belegt.

Verträglichkeit

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

Die beobachteten UE waren vielfach von milder oder moderater Ausprägung (Grad 1 und Grad 2) und oftmals reversibel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten konnte die Therapie mit Entrectinib bei Auftreten eines UE fortsetzen, insgesamt brachen 12,0 % die Behandlung mit Entrectinib aufgrund eines UE ab. Spezifische, für TKI generell bekannte Nebenwirkungen, wie z.B. kardiale Nebenwirkungen, Neuropathien und Sehstörungen, wurden auch unter der Therapie mit Entrectinib beobachtet. Darüber hinaus wurden aber auch Frakturen und kognitive Störungen nach Einnahme von Entrectinib festgestellt. In der Fachinformation von Entrectinib sind Informationen zur frühzeitigen Erkennung und zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen enthalten. 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 weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu Entrectinib (siehe Tabelle 4-35) auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund fehlender Daten zu NTRK+ soliden Tumoren, insbesondere zu NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, nicht überprüft werden.

Dennoch wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen, da kein Grund zur Annahme besteht, dass die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten nicht mit denen von deutschen Patienten übereinstimmen würden.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Entrectinib zeigt hohe Ansprechraten mit tiefem sowie langanhaltendem Ansprechen. Dabei zeichnet sich Entrectinib außerdem durch eine gute intrakranielle Wirksamkeit aus und hemmt effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen. Die Ergebnisse in allen beschriebenen Entitäten unterstreicht die entitätsübergreifende Wirksamkeit von Entrectinib.

Die folgende Tabelle fasst die Zusatznutzen-relevanten Ergebnisse der Studie STARTRK-2 zusammen.

Tabelle 4-74: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene und Gesamtaussage 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
Gesamtausssage zum Zusatznutzen	**Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**

Entrectinib bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten medikamentösen Therapie mit Wirksamkeit im ZNS bei Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren. **In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der Datenlage, die keine Quantifizierung zulässt, jedoch die bestmögliche Evidenz zeigt, ergibt sich für Entrectinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT patientenindividueller Therapie.**

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore	Anhaltspunkt für einen 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 eine randomisierte kontrollierte Basket-Studie (RCT) ideal.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz (0,2 – 0,4 % aller soliden Tumore) wäre die Screening- und Rekrutierungsphase eines RCT für einen spezifischen Tumortyp mit NTRK-Fusion sehr

langwierig und ist daher nicht realistisch durchführbar (88, 110). Das vorliegende Basket-Studienkonzept ist daher die passende Alternative.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH: Fachinformation: Entrectinib, Stand Juli 2020.
2. Musholt TJ, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GFW, Klempnauer J: Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. Surgery 2000; 128(6):984–93.
3. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A et al.: ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2017; 109(12):772.
4. Verschuer U von, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L et al.: Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2017; 112:216–24.
5. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M et al.: Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. Breast 2017; 34:122–30.
6. Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, Wong Y, Recine F, Pal K et al.: Treatment patterns and outcomes in "real world" patients with metastatic urothelial cancer 2013.

7. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R et al.: Results from the prospective German TPK clinical cohort study, Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. Int J Cancer 2019; 144(5):981–90.
8. iOMEDICO AG: Tumorregister Kolorektales Karzinom, Auswertung August 2016; Datenstand 31.03.2016.
9. iOMEDICO AG: Tumor Registry Advanced Renal Cell Carcinomo RCC Registry; Datenschnitt vom 15.05.2018.
10. Nadler E, Joo S, Boyd M, Black-Shinn J, Chirovsky D: Treatment patterns and outcomes among patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Future Oncol 2019; 15(7):739–51.
11. Oh WK, Cheng WY, Miao R, Vekeman F, Gauthier-Loiselle M, Duh MS et al.: Real-world outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy versus an alternative androgen receptor-targeted agent (ARTA) following early progression on a first-line ARTA in a US community oncology setting. Urol Oncol 2018; 36(11):500.e1-500.e9.
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. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst: Informationsblatt: Palliative Versorgung; 2020. URL: https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-palliative-versorgung.pdf; [aufgerufen 06.05.2020].
14. F. Hoffmann-La Roche Ltd: SECTION 2.5 CLINICAL OVERVIEW; [aufgerufen 22.05.2019].
15. 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].
16. Pazdur R: Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 2008; 13 Suppl 2:19–21.
17. 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.
18. 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.
19. 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].

20. 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].
21. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, Haes HCJM de, Voest EE, Graeff A de: Symptom prevalence in patients with incurable cancer, A systematic review. Journal of Pain and Symptom Management 2007; 34(1):94–104.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren, 2019-B-141; 28.08.2019.
23. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV): Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist, Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050; Änderung durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 (Nr. 30) textlich nachgewiesen, dokumentarisch noch nicht abschließend bearbeitet; 09.08.2019.
24. 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].
25. 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].
26. Saad ED, Katz A: Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer, Often used, sometimes loosely defined. Ann Oncol 2009; 20(3):460–4.
27. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al.: The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. European journal of cancer care 2008; 17(1):26–32.
28. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al.: Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2005; 23(13):2946–54.
29. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie: Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Axitinib; 2013.

URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/axitinib/axitinib-dgho-stellungnahme-20130122.pdf.

30. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al.: Patient relevant endpoints in oncology, Current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev 2014; 4(1):2.
31. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L et al.: Brain metastases. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1):5.
32. Patchell RA: The management of brain metastases. Cancer Treat Rev 2003; 29(6):533–40.
33. Parrish KE, Sarkaria JN, Elmquist WF: Improving drug delivery to primary and metastatic brain tumors, Strategies to overcome the blood-brain barrier. Clin Pharmacol Ther 2015; 97(4):336–46.
34. Chi A, Komaki R: Treatment of brain metastasis from lung cancer. Cancers (Basel) 2010; 2(4):2100–37.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf%20%5Baufgerufen%20am:%2005.07.2018%5D.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica; [AWMF-Registernummer: 030/060]; 2014. URL: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030060_LL_Hirnmetastasen_und_Meningeosis_neoplastica_2014_verl.pdf.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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].
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. Bennett I, Simmons B, Veronese L: INTRAPATIENT COMPARISONS IN SINGLE ARM TRIALS FOR TUMOR. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/ispor-eu-2019-poster---intrapatient-analysisfinal24oct2019-1-pdf.pdf?sfvrsn=2ef43718_0; [aufgerufen 02.07.2020].
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Larotrectinib (solide Tumore mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase [NTRK]-Genfusion), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 13.01.2020; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3355/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Larotrectinib_D-495.pdf; [aufgerufen 03.07.2020].
57. Bennett I, Simmons B, Veronese L: PCN27 INTRAPATIENT COMPARISONS IN SINGLE ARM TRIALS FOR TUMOR AGNOSTIC INDICATIONS WITH APPLICATION TO ENTRECTINIB. Value in Health 2019; 22:S440.
58. 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, RXDX-101-02|2015-003385-84|GO40782; 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267; [aufgerufen 25.06.2020].
59. 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; 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568267; [aufgerufen 26.06.2020].
60. 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 25.06.2020].
61. 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.
62. F. Hoffmann-La Roche Ltd: Safety Update Report For Entrectinib, 04 March 2019; March 2019.
63. F. Hoffmann-La Roche Ltd: SUPPLEMENTARY RESULTS REPORT THIRD EFFICACY ANALYSIS OF ENTRECTINIB (RO7102122) IN PATIENTS WITH NTRK FUSION-POSITIVE SOLID TUMORS; Mai 2020.
64. F. Hoffmann-La Roche Ltd: SAFETY UPDATE REPORT FOR ENTRECTINIB (RO7102122); November 2019.
65. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC: TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov 2015; 5(1):25–34.

66. Créancier L, Vandenberghe I, Gomes B, Dejean C, Blanchet J-C, Meilleroux J et al.: Chromosomal rearrangements involving the NTRK1 gene in colorectal carcinoma. Cancer Lett 2015; 365(1):107–11.
67. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA et al.: Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell 2002; 2(5):367–76.
68. Landman Y, Ilouze M, Wein S, Neiman V, Yerushalmi R, Yakimov M et al.: Rapid Response to Larotrectinib (LOXO-101) in an Adult Chemotherapy-Naive Patients With Advanced Triple-Negative Secretory Breast Cancer Expressing ETV6-NTRK3 Fusion. Clin Breast Cancer 2018; 18(3):e267-e270.
69. Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH et al.: Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. JCO Precis Oncol 2017; 2017.
70. Skálová A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordonez B et al.: Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene, A hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol 2010; 34(5):599–608.
71. Majewska H, Skálová A, Stodulski D, Klimková A, Steiner P, Stankiewicz C et al.: Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, A new entity associated with ETV6 gene rearrangement. Virchows Arch 2015; 466(3):245–54.
72. Orbach D, Brennan B, Paoli A de, Gallego S, Mudry P, Francotte N et al.: Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible, The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. Eur J Cancer 2016; 57:1–9.
73. Nagasubramanian R, Wei J, Gordon P, Rastatter JC, Cox MC, Pappo A: Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. Pediatr Blood Cancer 2016; 63(8):1468–70.
74. Wong V, Pavlick D, Brennan T, Yelensky R, Crawford J, Ross JS et al.: Evaluation of a Congenital Infantile Fibrosarcoma by Comprehensive Genomic Profiling Reveals an LMNA-NTRK1 Gene Fusion Responsive to Crizotinib. J Natl Cancer Inst 2016; 108(1).
75. El Demellawy D, Cundiff CA, Nasr A, Ozolek JA, Elawabdeh N, Caltharp SA et al.: Congenital mesoblastic nephroma, A study of 19 cases using immunohistochemistry and ETV6-NTRK3 fusion gene rearrangement. Pathology 2016; 48(1):47–50.
76. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y et al.: The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. Nat Genet 2014; 46(5):444–50.
77. Jessy T: Immunity over inability, The spontaneous regression of cancer. J Nat Sci Biol Med 2011; 2(1):43–9.
78. 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.

79. 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.
80. 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.
81. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(12):731–47.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. European Medicines Agency: Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report; 2019.
86. Kummar S, Lassen UN: TRK Inhibition, A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. Target Oncol 2018; 13(5):545–56.
87. Saleh K, Khalifeh-Saleh N, Kourie HR: TRK inhibitors, Toward an era of agnostic targeted therapies in oncology. Pharmacogenomics 2019; 20(13):927–9.
88. Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan F, Zerbini C, Johnston K, Nam J: Tumour-specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible? Value in Health 2019; 22:S838-S839.
89. Gagnier JJ, Riley D, Altman DG, Moher D, Sox H, Kienle GS: The CARE Guidelines. Deutsches Aerzteblatt Online 2013.
90. Drilon A, Li G, Dogan S, Gounder M, Shen R, Arcila M et al.: What hides behind the MASC, Clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). Ann Oncol 2016; 27(5):920–6.
91. Skalova A, Michal M, Simpson RHW: Newly described salivary gland tumors. Modern Pathology 2017; 30(s1):S27-S43.
92. Farago AF, Le LP, Zheng Z, Muzikansky A, Drilon A, Patel M et al.: Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015; 10(12):1670–4.
93. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer, A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials; 01.10.2008.

94. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P et al.: Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92(13):1074–80.
95. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH et al.: Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer, Improved survival without detriment to quality of life. Thorax 2004; 59(10):828–36.
96. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J: Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer, Best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 1999; 24(1):17–24.
97. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf; [aufgerufen 26.07.2019].
98. Multani P, Chow Manavel E, Hornby, Z., Potts, S.J, Foley PJ, Chawla S, Chua VS et al.: Preliminary evidence of clinical response to entrectinib in three sarcoma patients., Presented at: 2017 Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting; [Poster 080] 2017.
99. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M et al.: Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma, A randomised, open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology 2015; 16(4):406–16.
100. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I: Symptom Burden, Survival and Palliative Care in Advanced Soft Tissue Sarcoma. Sarcoma 2011; 2011(1):1–8.
101. Le Cesne A, Blay J-Y, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N et al.: Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin (T) vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS), A French Sarcoma Group (FSG) trial. JCO 2018; 36(15_suppl):11508.
102. Rangaraju S, Li G, Christiansen J, Hornby Z, Multani P, Esquibel V et al.: TRTH-10. PEDIATRIC PHASE 1/1B STUDY OF ENTRECTINIB IN PATIENTS WITH PRIMARY BRAIN TUMORS, NEUROBLASTOMA, AND NTRK, ROS1, OR ALK FUSIONS. Neuro-Oncology 2017; 19(suppl_4):iv53–iv53.
103. 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.
104. 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].

105. Valdes-Mora F, Handler K, Law AMK, Salomon R, Oakes SR, Ormandy CJ et al.: Single-Cell Transcriptomics in Cancer Immunobiology, The Future of Precision Oncology. Front Immunol 2018; 9:2582.
106. Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D et al.: Present and future of metastatic colorectal cancer treatment, A review of new candidate targets. World J Gastroenterol 2017; 23(26):4675–88.
107. Sapiezynski J, Taratula O, Rodriguez-Rodriguez L, Minko T: Precision targeted therapy of ovarian cancer. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society 2016; 243:250–68.
108. Punt CJA, Koopman M, Vermeulen L: From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14(4):235–46.
109. Low S-K, Zembutsu H, Nakamura Y: Breast cancer, The translation of big genomic data to cancer precision medicine. Cancer Sci 2018; 109(3):497–506.
110. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N et al.: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine, The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol 2018; 29(9):1895–902.
111. Tsimberidou A-M, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S et al.: Personalized medicine in a phase I clinical trials program, The MD Anderson Cancer Center initiative. Clin Cancer Res 2012; 18(22):6373–83.
112. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J et al.: Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers, A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. J Clin Oncol 2015; 33(32):3817–25.
113. Jardim DL, Fontes Jardim DL, Schwaederle M, Wei C, Lee JJ, Hong DS et al.: Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development, A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval. J Natl Cancer Inst 2015; 107(11).
114. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Lazar V, Leyland-Jones B, Schilsky RL et al.: Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms, A Meta-analysis. JAMA Oncol 2016; 2(11):1452–9.
115. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al.: Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer, Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387(10026):1415–26.
116. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Siena S et al.: Clinical and molecular landscape of metastatic colorectal cancer (mCRC) harboring ALK, ROS1, or NTRK 1, 2, 3 (NTRKs) rearrangements. Journal of Clinical Oncology 2017; 35(4).
117. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA: Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer 1996; 78(8):1781–8.

118. Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Sáez MI, Trigo JM, Galindo MM, Manzaneque L et al.: Limited impact of palliative chemotherapy on survival in advanced solid tumours in patients with poor performance status. Clin Transl Oncol 2011; 13(6):426–9.
119. Murakawa Y, Sakayori M, Otsuka K: Impact of palliative chemotherapy and best supportive care on overall survival and length of hospitalization in patients with incurable Cancer, A 4-year single institution experience in Japan. BMC Palliat Care 2019; 18(1):45.

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

Medline:

Datenbankname	MEDLINE® (inklusiv der Datenbanksegmente “MEDLINE", "Publisher", "In Process", "PubMed not MEDLINE", "In Data Review”)	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	ti,ab,if(trk*)	10234
S2	ti,ab,if(NTRK*)	1375
S3	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/2 (protein or receptor) p/0 (A or B or C))	453
S4	ti,ab,if(tyrosine p/2 (protein or receptor) p/2 kinase p/0 (A or B or C))	585
S5	ti,ab,if((protein or receptor) p/2 tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C))	857
S6	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C) p/2 (protein or receptor))	230
S7	ti,ab,if((neurotrophic or neurotropic) n/3 tyrosine n/3 kinase n/3 receptor)	505
S8	ti,ab,if(tropomyosin[*1] p/3 receptor p/0 kinase or tropomyosin[*1] p/3 related p/0 kinase)	1398
S9	ti,ab,if("high affinity nerve growth factor")	105
S10	ti,ab,if(OBHD or EIEE58 or gp140trk or GP145[*1])	60
S11	ti,ab,if(BDNF p/0 receptor or brain p/0 derived p/0 neurotrophic p/0 factor p/0 receptor)	420
S12	ti,ab,if(neurotrophin p/0 3 p/0 receptor)	29
S13	MESH.EXACT("Receptor,trkB") OR MESH.EXACT("Receptor,trkC") OR MESH.EXACT("Receptor, trkA")	5870
S14	(S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or s13)	13404
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	3330110
S16	ti,ab,if(cancer or carcinoma or adenocarcinoma or tumor or tumour or neoplas* or malignan* or metasta*)	3991420
S17	(s15 or s16)	4416366
S18	(s14 and s17)	3339
S19	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans"))	4705922
S20	(s18 not s19)	2901

Embase:

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	ti,ab,if(trk*)	12982

S2	ti,ab,if(NTRK*)	2546
S3	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/2 (protein or receptor) p/0 (A or B or C))	554
S4	ti,ab,if(tyrosine p/2 (protein or receptor) p/2 kinase p/0 (A or B or C))	642
S5	ti,ab,if((protein or receptor) p/2 tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C))	1068
S6	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C) p/2 (protein or receptor))	273
S7	ti,ab,if((neurotrophic or neurotropic) n/3 tyrosine n/3 kinase n/3 receptor)	653
S8	ti,ab,if(tropomyosin[*1] p/3 receptor p/0 kinase or tropomyosin[*1] p/3 related p/0 kinase)	1688
S9	ti,ab,if("high affinity nerve growth factor")	114
S10	ti,ab,if(OBHD or EIEE58 or gp140trk or GP145[*1])	80
S11	ti,ab,if(BDNF p/0 receptor or brain p/0 derived p/0 neurotrophic p/0 factor p/0 receptor)	573
S12	ti,ab,if(neurotrophin p/0 3 p/0 receptor)	29
S13	EMB.EXACT("brain derived neurotrophic factor receptor") OR EMB.EXACT("protein tyrosine kinase A") OR EMB.EXACT("neurotrophin 3 receptor")	9274
S14	S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or s13	18763
S15	ti,ab,if(cancer or carcinoma or adenocarcinoma or tumor or tumour or neoplas* or malignan* or metasta*)	5473423
S16	EMB.EXACT.EXPLODE("oncogenesis and malignant transformation")	957013
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	5024387
S18	s15 or s16 or s17	6189718
S19	s14 and s18	5323
S20	(EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human"))	5343967
S21	(s19 not s20)	4715

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials):

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	09.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	(trk*) (Word variations have been searched)	126
#2	(NTRK*) (Word variations have been searched)	26
#3	(neurotrop?ic next/1 receptor next/1 tyrosine next/1 kinase) (Word variations have been searched)	0
#4	(neurotrop?ic next/1 tyrosine next/1 receptor next/1 kinase) (Word variations have been searched)	2
#5	(neurotrop?ic next/1 tyrosine next/1 kinase next/1 receptor) (Word variations have been searched)	3

#6	((protein OR receptor) NEXT/1 tyrosine NEXT/1 kinase NEXT/1 (A OR B OR C)) (Word variations have been searched)	13
#7	(tyrosine NEXT/1 kinase NEXT/1 (protein OR receptor) NEXT/1 (A OR B OR C)) (Word variations have been searched)	2
#8	(tyrosine NEXT/1 (protein OR receptor) NEXT/1 kinase NEXT/1 (A OR B OR C)) (Word variations have been searched)	3
#9	tyrosine NEXT/1 kinase NEXT/1 (A OR B OR C) NEXT/1 (receptor OR protein)	0
#10	(tropomyosin* NEXT/1 (related OR receptor) NEXT/1 kinase) (Word variations have been searched)	24
#11	(neurotrop?ic AND tropomyosin* AND receptor AND kinase) (Word variations have been searched)	9
#12	((BDNF NEXT/1 receptor) OR (brain NEXT/1 derived NEXT/1 neurotrophic NEXT/1 factor NEXT/1 receptor)) (Word variations have been searched)	5
#13	(neurotrophin NEXT/1 3 NEXT/1 receptor) (Word variations have been searched)	5
#14	("high affinity nerve growth factor") (Word variations have been searched)	0
#15	(OBHD or EIEE58 or gp140trk or GP145*) (Word variations have been searched)	1
#16	MeSH descriptor: [Receptor, trkA] explode all trees	6
#17	MeSH descriptor: [Receptor, trkB] explode all trees	6
#18	MeSH descriptor: [Receptor, trkC] explode all trees	5
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	152
#20	#19 in Trials	142

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

Medline:

Datenbankname	MEDLINE ® (inklusiv der Datenbanksegmente “MEDLINE", "Publisher", "In Process", "PubMed not MEDLINE", "In Data Review”)	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	ti,ab,if(trk*)	10234
S2	ti,ab,if(NTRK*)	1375
S3	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/2 (protein or receptor) p/0 (A or B or C))	453
S4	ti,ab,if(tyrosine p/2 (protein or receptor) p/2 kinase p/0 (A or B or C))	585
S5	ti,ab,if((protein or receptor) p/2 tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C))	857
S6	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C) p/2 (protein or receptor))	230
S7	ti,ab,if((neurotrophic or neurotropic) n/3 tyrosine n/3 kinase n/3 receptor)	505
S8	ti,ab,if(tropomyosin[*1] p/3 receptor p/0 kinase or tropomyosin[*1] p/3 related p/0 kinase)	1398
S9	ti,ab,if("high affinity nerve growth factor")	105
S10	ti,ab,if(OBHD or EIEE58 or gp140trk or GP145[*1])	60
S11	ti,ab,if(BDNF p/0 receptor or brain p/0 derived p/0 neurotrophic p/0 factor p/0 receptor)	420
S12	ti,ab,if(neurotrophin p/0 3 p/0 receptor)	29
S13	MESH.EXACT("Receptor,trkB") OR MESH.EXACT("Receptor,trkC") OR MESH.EXACT("Receptor, trkA")	5870
S14	(S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or s13)	13404
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	3330110
S16	ti,ab,if(cancer or carcinoma or adenocarcinoma or tumor or tumour or neoplas* or malignan* or metasta*)	3991420
S17	(s15 or s16)	4416366
S18	(s14 and s17)	3339
S19	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans"))	4705922
S20	(s18 not s19)	2901

Embase:

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	ti,ab,if(trk*)	12982

S2	ti,ab,if(NTRK*)	2546
S3	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/2 (protein or receptor) p/0 (A or B or C))	554
S4	ti,ab,if(tyrosine p/2 (protein or receptor) p/2 kinase p/0 (A or B or C))	642
S5	ti,ab,if((protein or receptor) p/2 tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C))	1068
S6	ti,ab,if(tyrosine p/2 kinase p/0 (A or B or C) p/2 (protein or receptor))	273
S7	ti,ab,if((neurotrophic or neurotropic) n/3 tyrosine n/3 kinase n/3 receptor)	653
S8	ti,ab,if(tropomyosin[*1] p/3 receptor p/0 kinase or tropomyosin[*1] p/3 related p/0 kinase)	1688
S9	ti,ab,if("high affinity nerve growth factor")	114
S10	ti,ab,if(OBHD or EIEE58 or gp140trk or GP145[*1])	80
S11	ti,ab,if(BDNF p/0 receptor or brain p/0 derived p/0 neurotrophic p/0 factor p/0 receptor)	573
S12	ti,ab,if(neurotrophin p/0 3 p/0 receptor)	29
S13	EMB.EXACT("brain derived neurotrophic factor receptor") OR EMB.EXACT("protein tyrosine kinase A") OR EMB.EXACT("neurotrophin 3 receptor")	9274
S14	S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or s13	18763
S15	ti,ab,if(cancer or carcinoma or adenocarcinoma or tumor or tumour or neoplas* or malignan* or metasta*)	5473423
S16	EMB.EXACT.EXPLODE("oncogenesis and malignant transformation")	957013
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	5024387
S18	s15 or s16 or s17	6189718
S19	s14 and s18	5323
S20	(EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human"))	5343967
S21	(s19 not s20)	4715

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials):

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	09.06.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	(trk*) (Word variations have been searched)	126
#2	(NTRK*) (Word variations have been searched)	26
#3	(neurotrop?ic next/1 receptor next/1 tyrosine next/1 kinase) (Word variations have been searched)	0
#4	(neurotrop?ic next/1 tyrosine next/1 receptor next/1 kinase) (Word variations have been searched)	2

#5	(neurotrop?ic next/1 tyrosine next/1 kinase next/1 receptor) (Word variations have been searched)	3
#6	((protein OR receptor) NEXT/1 tyrosine NEXT/1 kinase NEXT/1 (A OR B OR C)) (Word variations have been searched)	13
#7	(tyrosine NEXT/1 kinase NEXT/1 (protein OR receptor) NEXT/1 (A OR B OR C)) (Word variations have been searched)	2
#8	(tyrosine NEXT/1 (protein OR receptor) NEXT/1 kinase NEXT/1 (A OR B OR C)) (Word variations have been searched)	3
#9	tyrosine NEXT/1 kinase NEXT/1 (A OR B OR C) NEXT/1 (receptor OR protein)	0
#10	(tropomyosin* NEXT/1 (related OR receptor) NEXT/1 kinase) (Word variations have been searched)	24
#11	(neurotrop?ic AND tropomyosin* AND receptor AND kinase) (Word variations have been searched)	9
#12	((BDNF NEXT/1 receptor) OR (brain NEXT/1 derived NEXT/1 neurotrophic NEXT/1 factor NEXT/1 receptor)) (Word variations have been searched)	5
#13	(neurotrophin NEXT/1 3 NEXT/1 receptor) (Word variations have been searched)	5
#14	("high affinity nerve growth factor") (Word variations have been searched)	0
#15	(OBHD or EIEE58 or gp140trk or GP145*) (Word variations have been searched)	1
#16	MeSH descriptor: [Receptor, trkA] explode all trees	6
#17	MeSH descriptor: [Receptor, trkB] explode all trees	6
#18	MeSH descriptor: [Receptor, trkC] explode all trees	5
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	152
#20	#19 in Trials	142

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

Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	09.06.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search, Suche in"other terms"	
Suchstrategie		
Suchschritte	Suchbegriff(e)	Treffer
#1	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC	403
#2	NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3	84
#3	(neurotrophic OR neurotropic) AND receptor AND tyrosine AND kinase	11
#4	"protein tyrosine kinase A" OR "protein tyrosine kinase B" OR "protein tyrosine kinase C"	0
#5	"receptor tyrosine kinase A" OR "receptor tyrosine kinase B" OR "receptor tyrosine kinase C"	0
#6	"tyrosine kinase protein A" OR "tyrosine kinase protein B" OR "tyrosine kinase protein C"	0

#7	"tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C"	62
#8	"tropomyosin receptor kinase" OR "tropomyosin related kinase"	7
#9	OBHD	0
#10	EIEE58	0
#11	gp140trk	55
#12	GP145	1
#13	("BDNF" OR "brain derived neurotrophic factor") AND receptor	75
#14	"neurotrophin 3 receptor"	8
#15	"high affinity nerve growth factor"	0
#16	"Receptor Tyrosine Kinase"	323
#17	"Tyrosine Kinase Receptor"	340
#18	"Tyrosine Receptor Kinase"	323
#19	"Receptor Protein Tyrosine Kinase"	323
#20	"Receptor Tyrosine Kinase" OR "Tyrosine Receptor Kinase" OR "Receptor Protein Tyrosine Kinase"	323
#21*	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC OR NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3 OR ((neurotrophic OR neurotropic) AND receptor AND tyrosine and kinase) OR "tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C"	416
#22*	tropomyosin receptor kinase OR "tropomyosin related kinase" OR gp140trk OR GP145 OR (("BDNF" OR "brain derived neurotrophic factor") AND receptor) OR "neurotrophin 3 receptor" OR "Receptor Tyrosine Kinase" OR "Tyrosine Kinase Receptor"	419
Gesamt	Manueller Duplikatabgleich der Ergebnisse aus Suchschritt #21 und #22	486
*Es wurden nur die Ergebnisse für die Suchschritte #21 und #22 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	09.06.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
Suchschritte	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**

#1	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC	15
#2	NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3	8
#3	"neurotrophic receptor tyrosine kinase" OR "neurotropic receptor tyrosine kinase"	1
#4	"protein tyrosine kinase A" OR "protein tyrosine kinase B" OR "protein tyrosine kinase C"	8
#5	"receptor tyrosine kinase A" OR "receptor tyrosine kinase B" OR "receptor tyrosine kinase C"	26
#6	"tyrosine kinase protein A" OR "tyrosine kinase protein B" OR "tyrosine kinase protein C"	0
#7	"tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C"	3
#8	"tropomyosin receptor kinase" OR "tropomyosin related kinase"	3
#9	OBHD OR EIEE58 OR gp140trk OR GP145	0
#10	"BDNF receptor" OR "brain derived neurotrophic factor receptor"	0
#11	"neurotrophin 3 receptor"	0
#12	"high affinity nerve growth factor"	0
#13	"Receptor Tyrosine Kinase"	26
#14	"Tyrosine Kinase Receptor"	3
#15	"Tyrosine Receptor Kinase"	1
#16	"Receptor Protein Tyrosine Kinase"	0
#17*	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC OR NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3 OR "neurotrophic receptor tyrosine kinase" OR "neurotropic receptor tyrosine kinase" OR "protein tyrosine kinase A" OR "protein tyrosine kinase B" OR "protein tyrosine kinase C" OR "receptor tyrosine kinase A" OR "receptor tyrosine kinase B" OR "receptor tyrosine kinase C" OR "tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C" OR "tropomyosin receptor kinase" OR "tropomyosin related kinase" OR "Receptor Tyrosine Kinase" OR "Tyrosine Kinase Receptor" OR "Tyrosine Receptor Kinase"	51
* Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt #17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	09.06.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
Suchschritte	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
#1	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC	143
#2	NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3	157
#3	neurotrophic AND receptor AND tyrosine AND kinase	1
#4	neurotropic AND receptor AND tyrosine AND kinase	0
#5	protein tyrosine kinase A OR protein tyrosine kinase B OR protein tyrosine kinase C	12
#6	receptor tyrosine kinase A OR receptor tyrosine kinase B OR receptor tyrosine kinase C	97
#7	tyrosine kinase protein A OR tyrosine kinase protein B OR tyrosine kinase protein C	1
#8	tyrosine kinase receptor A OR tyrosine kinase receptor B OR tyrosine kinase receptor C	142
#9	tropomyosin receptor kinase OR tropomyosin related kinase	2
#10	OBHD OR EIEE58 OR gp140trk OR GP145	1
#11	brain derived neurotrophic factor AND receptor	1
#12	BDNF AND receptor	1
#13	neurotrophin 3 receptor	8
#14	high affinity nerve growth factor	0
#15	Receptor Tyrosine Kinase	97
#16	Tyrosine Kinase Receptor	238
#17	Tyrosine Receptor Kinase	0
#18	Receptor Protein Tyrosine Kinase	97
#19*	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC OR NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3 OR neurotrophic AND receptor AND tyrosine AND kinase OR protein tyrosine kinase A OR protein tyrosine kinase B OR protein tyrosine kinase C OR receptor tyrosine kinase A OR receptor tyrosine kinase B OR receptor tyrosine kinase C OR tyrosine kinase receptor A OR tyrosine kinase receptor B OR tyrosine kinase receptor C OR tropomyosin receptor kinase OR tropomyosin related kinase OR OBHD OR EIEE58 OR gp140trk OR GP145 OR brain derived neurotrophic factor AND receptor OR neurotrophin 3 receptor OR Receptor Tyrosine Kinase OR Tyrosine Kinase Receptor OR tyrosine kinase protein A OR tyrosine kinase protein B OR tyrosine kinase protein C OR Receptor Protein Tyrosine Kinase	268

*Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt #19 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten 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

Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	09.06.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search, Suche in "other terms"	
Suchstrategie		
Suchschritte	Suchbegriff(e)	Treffer
#1	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC	403
#2	NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3	84
#3	(neurotrophic OR neurotropic) AND receptor AND tyrosine AND kinase	11
#4	"protein tyrosine kinase A" OR "protein tyrosine kinase B" OR "protein tyrosine kinase C"	0
#5	"receptor tyrosine kinase A" OR "receptor tyrosine kinase B" OR "receptor tyrosine kinase C"	0
#6	"tyrosine kinase protein A" OR "tyrosine kinase protein B" OR "tyrosine kinase protein C"	0
#7	"tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C"	62
#8	"tropomyosin receptor kinase" OR "tropomyosin related kinase"	7
#9	OBHD	0
#10	EIEE58	0
#11	gp140trk	55

#12	GP145	1
#13	("BDNF" OR "brain derived neurotrophic factor") AND receptor	75
#14	"neurotrophin 3 receptor"	8
#15	"high affinity nerve growth factor"	0
#16	"Receptor Tyrosine Kinase"	323
#17	"Tyrosine Kinase Receptor"	340
#18	"Tyrosine Receptor Kinase"	323
#19	"Receptor Protein Tyrosine Kinase"	323
#20	"Receptor Tyrosine Kinase" OR "Tyrosine Receptor Kinase" OR "Receptor Protein Tyrosine Kinase"	323
#21*	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC OR NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3 OR ((neurotrophic OR neurotropic) AND receptor AND tyrosine and kinase) OR "tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C"	416
#22*	tropomyosin receptor kinase OR "tropomyosin related kinase" OR gp140trk OR GP145 OR (("BDNF" OR "brain derived neurotrophic factor") AND receptor) OR "neurotrophin 3 receptor" OR "Receptor Tyrosine Kinase" OR "Tyrosine Kinase Receptor"	419
Gesamt	Manueller Duplikatabgleich der Ergebnisse aus Suchschritt #21 und #22	486
*Es wurden nur die Ergebnisse für die Suchschritte #21 und #22 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach weiteren Untersuchungen

tudienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	09.06.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
Suchschritte	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
#1	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC	15
#2	NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3	8
#3	"neurotrophic receptor tyrosine kinase" OR "neurotropic receptor tyrosine kinase"	1
#4	"protein tyrosine kinase A" OR "protein tyrosine kinase B" OR "protein tyrosine kinase C"	8
#5	"receptor tyrosine kinase A" OR "receptor tyrosine kinase B" OR "receptor tyrosine kinase C"	26
#6	"tyrosine kinase protein A" OR "tyrosine kinase protein B" OR "tyrosine kinase protein C"	0
#7	"tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C"	3
#8	"tropomyosin receptor kinase" OR "tropomyosin related kinase"	3
#9	OBHD OR EIEE58 OR gp140trk OR GP145	0
#10	"BDNF receptor" OR "brain derived neurotrophic factor receptor"	0
#11	"neurotrophin 3 receptor"	0
#12	"high affinity nerve growth factor"	0
#13	"Receptor Tyrosine Kinase"	26
#14	"Tyrosine Kinase Receptor"	3
#15	"Tyrosine Receptor Kinase"	1
#16	"Receptor Protein Tyrosine Kinase"	0
#17*	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC OR NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3 OR "neurotrophic receptor tyrosine kinase" OR "neurotropic receptor tyrosine kinase" OR "protein tyrosine kinase A" OR "protein tyrosine kinase B" OR "protein tyrosine kinase C" OR "receptor tyrosine kinase A" OR "receptor tyrosine kinase B" OR "receptor tyrosine kinase C" OR "tyrosine kinase receptor A" OR "tyrosine kinase receptor B" OR "tyrosine kinase receptor C" OR "tropomyosin receptor kinase" OR "tropomyosin related kinase" OR "Receptor Tyrosine Kinase" OR "Tyrosine Kinase Receptor" OR "Tyrosine Receptor Kinase"	51
* Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt #17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	09.06.2020	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
Suchschritte	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
#1	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC	143
#2	NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3	157
#3	neurotrophic AND receptor AND tyrosine AND kinase	1
#4	neurotropic AND receptor AND tyrosine AND kinase	0
#5	protein tyrosine kinase A OR protein tyrosine kinase B OR protein tyrosine kinase C	12
#6	receptor tyrosine kinase A OR receptor tyrosine kinase B OR receptor tyrosine kinase C	97
#7	tyrosine kinase protein A OR tyrosine kinase protein B OR tyrosine kinase protein C	1
#8	tyrosine kinase receptor A OR tyrosine kinase receptor B OR tyrosine kinase receptor C	142
#9	tropomyosin receptor kinase OR tropomyosin related kinase	2
#10	OBHD OR EIEE58 OR gp140trk OR GP145	1
#11	brain derived neurotrophic factor AND receptor	1
#12	BDNF AND receptor	1
#13	neurotrophin 3 receptor	8
#14	high affinity nerve growth factor	0
#15	Receptor Tyrosine Kinase	97
#16	Tyrosine Kinase Receptor	238
#17	Tyrosine Receptor Kinase	0
#18	Receptor Protein Tyrosine Kinase	97
#19*	TRK OR TRKA OR TRKB OR TRKC OR NTRK OR NTRK1 OR NTRK2 OR NTRK3 OR neurotrophic AND receptor AND tyrosine AND kinase OR protein tyrosine kinase A OR protein tyrosine kinase B OR protein tyrosine kinase C OR receptor tyrosine kinase A OR receptor tyrosine kinase B OR receptor tyrosine kinase C OR tyrosine kinase receptor A OR tyrosine kinase receptor B OR tyrosine kinase receptor C OR tropomyosin receptor kinase OR tropomyosin related kinase OR OBHD OR EIEE58 OR gp140trk OR GP145 OR brain derived neurotrophic factor AND receptor OR neurotrophin 3 receptor OR Receptor Tyrosine Kinase OR Tyrosine Kinase Receptor OR tyrosine kinase protein A OR tyrosine kinase protein B OR tyrosine kinase protein C OR Receptor Protein Tyrosine Kinase	268

*Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt #19 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

#	Zitat	Ausschlussgrund
1.	Moreno L: An active drug for TRK-positive paediatric solid tumours. The Lancet. Oncology 2018; 19(5):594–5.	A2 - Intervention
2.	Roesler R, Farias CB de, Abujamra AL, Brunetto AL, Schwartsmann G: BDNF/TrkB signaling as an anti-tumor target. Expert review of anticancer therapy 2011; 11(10):1473–5.	A1 - Patientenpopulation
3.	Feng FY, Kothari V: Driven to metastasize, Kinases as potential therapeutic targets in prostate cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2016; 113(3):473–5.	A1 - Patientenpopulation
4.	Lassen U: Entrectinib for ROS1 fusion-positive NSCLC and NTRK fusion-positive solid tumours. The Lancet. Oncology 2020; 21(2):193–4.	A7 - Publikationstyp
5.	Rubin JB, Segal RA: Growth, survival and migration, The Trk to cancer. Cancer treatment and research 2003; 115:1–18.	A7 - Publikationstyp
6.	Lassen U: How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. ESMO open 2019; 4(Suppl 2):e000612.	A7 - Publikationstyp
7.	Mukherjee T: Letter to the Editor. Medical Journal Armed Forces India 2019; 75(2):234–5.	A7 - Publikationstyp
8.	Gokare P, Lulla AR, El-Deiry WS: MMR-deficiency and BRCA2/EGFR/NTRK mutations. Aging 2017; 9(8):1849–50.	A1 - Patientenpopulation
9.	Rolfo C: NTRK gene fusions, A rough diamond ready to sparkle. The Lancet. Oncology 2020; 21(4):472–4.	A7 - Publikationstyp
10.	Hudkins RL, Josef KA: Pyrazole trk kinase inhibitors for the treatment of cancer. Expert opinion on therapeutic patents 2007; 17(3):351–6.	A1 - Patientenpopulation
11.	Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH et al.: Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. JCO precision oncology 2017; 2017.	A1 - Patientenpopulation
12.	Di Lorenzo L: Sunitinib malate and multiple receptor tyrosine kinases inhibitors, Are they also novel drugs for chronic and neurophatic pain? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007; 25(19):2858-9; author reply 2859-61.	A1 - Patientenpopulation

13.	Chu P, Batson S, Hodgson M, Mitchell CR, Steenrod A: Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy. Future Oncology 2020; 16(4):61–74.	A7 - Publikationstyp
14.	Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS: Targeting TRK family proteins in cancer. Pharmacology & therapeutics 2017; 173:58–66.	A5 - Studientyp
15.	Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C: The landscape of kinase fusions in cancer. Nature communications 2014; 5.	A2 - Intervention
16.	Zhang C, Li X, Gao D, Ruan H, Lin Z, Li X et al.: The prognostic value of over-expressed TrkB in solid tumors, A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8(59):99394–401.	A1 - Patientenpopulation
17.	Roncati L, Palmieri B: Tissue-agnostic cancer drugs in the fight against molecular subsets of metastases of unknown origin. Oncoscience 2019; 6(9-10):378–9.	A1 - Patientenpopulation
18.	Fleck K: TRK fusion cancer, A drug against many forms of cancer. Deutsches Arzteblatt International 2019; 116(44):A2026.	A7 - Publikationstyp
19.	Saleh K, Khalifeh-Saleh N, Kourie HR: TRK inhibitors, Toward an era of agnostic targeted therapies in oncology. Pharmacogenomics 2019; 20(13):927–9.	A1 - Patientenpopulation
20.	Drilon A: TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019; 30(Supplement_8):viii23-viii30.	A7 - Publikationstyp
21.	Hoshi A, Castañer J: TRK-710. Antineoplastic, platinum complex. Drugs of the Future 1997; 22(1):38–9.	A1 - Patientenpopulation
22.	Barth J: Tumor agnostic cancer therapy. Krankenhauspharmazie 2019; 40(6):311–21.	A7 - Publikationstyp

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

#	Zitat	Ausschlussgrund
1.	Moreno L: An active drug for TRK-positive paediatric solid tumours. The Lancet. Oncology 2018; 19(5):594–5.	A2 - Intervention
2.	Roesler R, Farias CB de, Abujamra AL, Brunetto AL, Schwartsmann G: BDNF/TrkB signaling as an anti-tumor target. Expert review of anticancer therapy 2011; 11(10):1473–5.	A1 - Patientenpopulation
3.	Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR et al.: Characterization of On-Target Adverse Events Caused by TRK Inhibitor Therapy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2020.	A2 - Intervention
4.	Feng FY, Kothari V: Driven to metastasize, Kinases as potential therapeutic targets in prostate cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2016; 113(3):473–5.	A1 - Patientenpopulation
5.	Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D et al.: Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusionpositive (NTRK-fp) Tumors, Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018; 29:viii713.	A2 - Intervention
6.	Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D et al.: Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours, Pooled analysis of STARTRK- 2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018; 29.	A2 - Intervention
7.	Siena S, Doebele RC, Shaw AT, Karapetis CS, Tan DS-W, Cho BC et al.: Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases, Integrated analysis from three clinical trials. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.	A2 - Intervention
8.	Overbeck T, Siena S, Doebele RC, Shaw AT, Karapetis CC, Tan DS et al.: Efficacy of entrectinib in patients (PTS) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases, Integrated analysis from 3 clinical trials. Oncology Research and Treatment 2020; 43:34–5.	A2 - Intervention
9.	Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A: Entrectinib, An orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. Therapeutics and clinical risk management 2018; 14:1247–52.	A2 - Intervention
10.	Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F et al.: Entrectinib, A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. Expert opinion on investigational drugs 2015; 24(11):1493–500.	A2 - Intervention
11.	Siena S, Drilon AE, Sai-Hong Ou I, Farago AF, Patel M, Bauer TM et al.: Entrectinib (RXDX-101), an oral pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor in patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2015; 51:S724-S725.	A7 - Publikationstyp
12.	Entrectinib Effective across NTRK Fusion-Positive Cancers. Cancer discovery 2019; 9(1):OF4.	A7 - Publikationstyp
13.	Lassen U: Entrectinib for ROS1 fusion-positive NSCLC and NTRK fusion-positive solid tumours. The Lancet. Oncology 2020; 21(2):193–4.	A7 - Publikationstyp
14.	Paz-Ares L, Doebele RC, Farago AF, Liu SV, Chawla SP, Tosi D et al.: Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), Integrated analysis of patients (pts) enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2019; 30:ii44-ii45.	A1 - Patientenpopulation
15.	Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive	A2 - Intervention

	solid tumours, Integrated analysis of three phase 1-2 trials. The Lancet. Oncology 2020; 21(2):271–82.	
16.	Paz-Ares L, Dziadziuszko R, Drilon A, John T, Krebs M, Demetri G et al.: Entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors or ROS1-positive NSCLC with CNS metastases. Oncology Research and Treatment 2020; 43:235.	A2 - Intervention
17.	Drilon A, Braud FG de, Siena S, Ou S-H, Patel M, Ahn M-J et al.: Entrectinib, an oral pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor in TKI-naive patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements, Updated phase I results. Cancer research. Conference: 107th annual meeting of the american association for cancer research, AACR 2016. United states. Conference start: 20160416. Conference end: 20160420 2016; 76(14 Supplement) (no pagination).	A2 - Intervention
18.	Rubin JB, Segal RA: Growth, survival and migration, The Trk to cancer. Cancer treatment and research 2003; 115:1–18.	A7 - Publikationstyp
19.	Lassen U: How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. ESMO open 2019; 4(Suppl 2):e000612.	A7 - Publikationstyp
20.	Christiansen J, Siena S, Valtorta E, Johnson A, Murphy D, Shoemaker R et al.: Improved efficacy response attributed to diagnostic selection - Interim results of the phase 1 experience from ALKA-372-001. Annals of Oncology 2016; 27.	A4 - Endpunkte
21.	Mukherjee T: Letter to the Editor. Medical Journal Armed Forces India 2019; 75(2):234–5.	A7 - Publikationstyp
22.	Paz-Ares L, Dziadziuszko R, Drilon A, John T, Krebs M, Demetri G et al.: MA14.02 Entrectinib in Patients with ROS1-Positive NSCLC or NTRK Fusion-Positive Solid Tumors with CNS Metastases. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2019; 14(10):S305.	A2 - Intervention
23.	Gokare P, Lulla AR, El-Deiry WS: MMR-deficiency and BRCA2/EGFR/NTRK mutations. Aging 2017; 9(8):1849–50.	A1 - Patientenpopulation
24.	Rolfo C: NTRK gene fusions, A rough diamond ready to sparkle. The Lancet. Oncology 2020; 21(4):472–4.	A7 - Publikationstyp
25.	Bellone M, Zaniolo O, Martinelli E, Marcelli G, Orfanos P, Pradelli L: PCN147 ENTRECTINIB IN NTRK TUMOR AGNOSTIC INDICATION COMPARED TO DIFFERENT STANDARD OF CARE IN VARIOUS TUMORS TYPES, A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS IN ITALIAN PATIENTS. Value in Health 2019; 22:S464.	A4 - Endpunkte
26.	Rangaraju S, Li G, Christiansen J, Hornby Z, Multani P, Esquibel V et al.: Pediatric phase 1/1B study of entrectinib in patients with primary brain tumors, neuroblastoma, and ntrk, ros1, or alk fusions. Neuro-Oncology 2017; 19:iv53.	A4 - Endpunkte
27.	Braud FG de, Pilla L, Niger M, Damian S, Bardazza B, Martinetti A et al.: Phase 1 open label, dose escalation study of RXDX101, an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15).	A2 - Intervention
28.	Vijay Desai A, Brodeur GM, Foster J, Berg SL, Basu EM, Shusterman S et al.: Phase 1 study of entrectinib (RXDX-101), a TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in children, adolescents, and young adults with recurrent or refractory solid tumors. Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15).	A1 - Patientenpopulation

29.	Robinson GW, Gajjar AJ, Gauvain KM, Basu EM, Macy ME, Maese LD et al.: Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. Journal of Clinical Oncology 2019; 37.	A2 - Intervention
30.	Hudkins RL, Josef KA: Pyrazole trk kinase inhibitors for the treatment of cancer. Expert opinion on therapeutic patents 2007; 17(3):351–6.	A1 - Patientenpopulation
31.	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 discovery 2017; 7(4):400–9.	A2 - Intervention
32.	Drilon A, Sankhala KK, Liu SV, Cho BC, Blakely C, Chee CE et al.: STARTRK-2, A global phase 2, open-label, basket study of entrectinib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors harboring TRK, ROS1, or ALK gene fusions. Cancer research 2017; 77(13).	A4 - Endpunkte
33.	Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH et al.: Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. JCO precision oncology 2017; 2017.	A1 - Patientenpopulation
34.	Di Lorenzo L: Sunitinib malate and multiple receptor tyrosine kinases inhibitors, Are they also novel drugs for chronic and neurophatic pain? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007; 25(19):2858-9; author reply 2859-61.	A1 - Patientenpopulation
35.	Chu P, Batson S, Hodgson M, Mitchell CR, Steenrod A: Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy. Future Oncology 2020; 16(4):61–74.	A7 - Publikationstyp
36.	Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, Mills Shaw KR, Meric-Bernstam F, Hong DS: Targeting TRK family proteins in cancer. Pharmacology & therapeutics 2017; 173:58–66.	A4 - Endpunkte
37.	Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C: The landscape of kinase fusions in cancer. Nature communications 2014; 5.	A2 - Intervention
38.	Zhang C, Li X, Gao D, Ruan H, Lin Z, Li X et al.: The prognostic value of over-expressed TrkB in solid tumors, A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8(59):99394–401.	A1 - Patientenpopulation
39.	Roncati L, Palmieri B: Tissue-agnostic cancer drugs in the fight against molecular subsets of metastases of unknown origin. Oncoscience 2019; 6(9-10):378–9.	A1 - Patientenpopulation
40.	Fleck K: TRK fusion cancer, A drug against many forms of cancer. Deutsches Arzteblatt International 2019; 116(44):A2026.	A7 - Publikationstyp
41.	Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, Benayed R, Schram AM, Cocco E et al.: TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2020; 26(7):1624–32.	A2 - Intervention
42.	Saleh K, Khalifeh-Saleh N, Kourie HR: TRK inhibitors, Toward an era of agnostic targeted therapies in oncology. Pharmacogenomics 2019; 20(13):927–9.	A1 - Patientenpopulation
43.	Drilon A: TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019; 30(Supplement_8):viii23-viii30.	A7 - Publikationstyp

44.	Hoshi A, Castañer J: TRK-710. Antineoplastic, platinum complex. Drugs of the Future 1997; 22(1):38–9.	A1 - Patientenpopulation
45.	Barth J: Tumor agnostic cancer therapy. Krankenhauspharmazie 2019; 40(6):311–21.	A7 - Publikationstyp

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

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

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

Clinicaltrials.gov:

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00001509	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: A Phase II Trial of All-Trans-Retinoic Acid in Combination With Interferon-Alpha 2a in Children With Recurrent Neuroblastoma or Wilms' Tumor, NCT00001509, 960117|96-C-0117. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00001509. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
2.	NCT00009906	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |Eastern Cooperative Oncology Group|Southwest Oncology Group|NCIC Clinical Trials Group: Comparison of Two Different Doses of STI571 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00009906, NCI-2012-02372|S0033|INT-S0033|CDR0000068422|CAN-NCIC-S0033|CLB-80004|SWOG-S0033|E-S0033|U10CA180888|U10CA032102|N01CM17003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00009906. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
3.	NCT00028002	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |American College of Radiology Imaging Network|Eastern Cooperative Oncology Group|Radiation Therapy Oncology Group: Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib Mesylate in Treating Patients With Primary or Recurrent Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00028002, NCI-2012-02437|ECOG-RTOG-R0132|RTOG S-0132|RTOG-DEV-1055|ACRIN-6665|CDR0000069111|RTOG-S-0132|RTOG-0132|U10CA021661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00028002. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
4.	NCT00030719	ClinicalTrials.gov: University of Leicester|National Cancer Institute: Combination Chemotherapy With or Without Filgrastim Before Surgery, High-Dose Chemotherapy, and Radiation Therapy Followed by Isotretinoin With or Without Monoclonal Antibody in Treating Patients With Neuroblastoma, NCT00030719, CDR0000069191|SIOP-EUROPE-HR-NBL-1|ESIOP|EU-20148. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00030719. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

5.	NCT00039585	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Refractory or Relapsed Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, or Ovarian Low Malignant Potential Tumor, NCT00039585, CDR0000069403|NCI-02-C-0190|NCI-5672A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00039585. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
6.	NCT00040781	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Gefitinib in Treating Children With Refractory Solid Tumors, NCT00040781, NCI-2012-01874|ADVL0016|U01CA097452|CDR0000069406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00040781. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
7.	NCT00047346	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Erlotinib in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer and Liver Dysfunction, NCT00047346, NCI-2012-02499|ID01-510|U01CA062461|CDR0000257666. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047346. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
8.	NCT00047788	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer, NCT00047788, 6474IL/0004|IND.145(Canada). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047788. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
9.	NCT00049283	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer, NCT00049283, NCI-2012-03113|CWRU 1301|U01CA099168|U01CA062502. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00049283. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
10.	NCT00052208	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme, NCT00052208, NCI-2013-00849|RTOG-0211|CDR0000069330|RTOG-BR-0211|U10CA021661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00052208. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
11.	NCT00072475	ClinicalTrials.gov: Alliance for Clinical Trials in Oncology|National Cancer Institute: Vatalanib in Treating Patients With Primary or Secondary Myelodysplastic Syndromes, NCT00072475, CALGB-10105|U10CA031946|CDR0000339810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00072475. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

12.	NCT00073528	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Study Comparing GW572016 And Letrozole Versus Letrozole In Subjects With Advanced Or Metastatic Breast Cancer, NCT00073528, EGF30008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00073528. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
13.	NCT00084422	ClinicalTrials.gov: New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium|National Cancer Institute: N2001-03: CEP-701 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory High-Risk Neuroblastoma, NCT00084422, CDR0000363630|P01CA081403|NANT-2001-03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00084422. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
14.	NCT00113022	ClinicalTrials.gov: National Institute of Mental Health |National Institutes of Health Clinical Center: Org 24448 to Treat Major Depression, NCT00113022, 050161|05-M-0161. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00113022. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
15.	NCT00116935	ClinicalTrials.gov: Scandinavian Sarcoma Group: Study Comparing 12 Months Versus 36 Months of Imatinib in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), NCT00116935, SSGXVIII/AIO. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00116935. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
16.	NCT00144976	ClinicalTrials.gov: Institut Claudius Regaud|Roche Pharma AG: Study of Biological Effect of Tarceva (OSI-774) for Patients Stricken by ENT Epidermoid Carcinoma, NCT00144976, 03 VADS 01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00144976. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
17.	NCT00185588	ClinicalTrials.gov: George Albert Fisher|Novartis|Stanford University: Phase 1-2 Vatalanib and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer, NCT00185588, IRB-06999|95533|CPTK787AUS08|PANC0002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00185588. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
18.	NCT00216112	ClinicalTrials.gov: Daniela Matei MPCICRN: Imatinib Mesylate in Combination With Docetaxel for Advanced, Platinum-Refractory Ovarian Cancer, NCT00216112, HOG GYN 03-62. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00216112. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
19.	NCT00299741	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital|United States Department of Defense: Study of SU11248 in Men With Advanced Prostate Cancer, NCT00299741, W81XWH-05-1-0439. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00299741. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

20.	NCT00310089	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: AZD2171 and Combination Chemotherapy in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer, NCT00310089, CDR0000466185|NCI-06-C-0057|NCI-7088. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00310089. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
21.	NCT00336765	ClinicalTrials.gov: Kadmon Corporation, LLC: Study of XL647 Administered Orally Daily to Patients With Solid Tumors, NCT00336765, XL647-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336765. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
22.	NCT00359450	ClinicalTrials.gov: Bristol-Myers Squibb: Study of BMS-275183 in Patients With Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer), NCT00359450, CA165-026|EUDRACT: 2005-005099-33. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00359450. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
23.	NCT00361218	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital: Biological Markers of Response to Treatment in Major Depressive Disorder, NCT00361218, 2005P000413. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00361218. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
24.	NCT00367679	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: Pazopanib As Pre-Surgical Therapy In Treatment-Naive Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00367679, VEG105290. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00367679. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
25.	NCT00370513	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase I Study of Pazopanib in Adult Patients With Liver Cancer, NCT00370513, VEG107200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00370513. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
26.	NCT00390468	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Tandutinib in Treating Patients With Progressive Prostate Cancer and Bone Metastases, NCT00390468, NCI-2012-02865|P30CA016672|MDA-2005-0717|NCI-7409|CDR0000504104. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00390468. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
27.	NCT00402896	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center|United States Department of Defense|AstraZeneca: Malignant Pleural Effusion With ZD6474, NCT00402896, 2005-0929|NCI-2012-02082|W81XWH-05-2-0027. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402896. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

28.	NCT00404924	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: ZD6474 (ZACTIMA™) Phase III Study in EGFR Failures, NCT00404924, D4200C00044|EUDRACT Number 2006-002384-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00404924. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
29.	NCT00410124	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib, NCT00410124, CRAD001C2240|2006-002070-21. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410124. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
30.	NCT00411151	ClinicalTrials.gov: Johannes Gutenberg University Mainz|Pfizer: Efficacy and Safety of Sunitinib in Metastatic Gastric Cancer, NCT00411151, GC-SU-2006|KKS 2005-015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00411151. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
31.	NCT00450879	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Newly Diagnosed or Locally and/or Regionally Recurrent Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery, NCT00450879, NCI-2009-00183|CDR0000534258|040607|7529|U01CA132194|P30CA072720. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00450879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
32.	NCT00471536	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer, NCT00471536, NCI-2009-00203|CDR0000543460|MAYO-MC0553|MC0553|7661|N01CM62205. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471536. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
33.	NCT00502307	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma, NCT00502307, AV-951-07-201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00502307. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
34.	NCT00504205	ClinicalTrials.gov: Astex Pharmaceuticals, Inc.|National Cancer Institute: MP470 in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumor or Lymphoma, NCT00504205, SUPERGEN-SGI-0470-01|CDR0000556524|VPCCS-SGI-0470-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00504205. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

35.	NCT00522145	ClinicalTrials.gov: Kadmon Corporation, LLC: Study of XL647 in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Responding to Treatment With Gefitinib or Erlotinib, NCT00522145, XL647-203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00522145. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
36.	NCT00543049	ClinicalTrials.gov: AGO Study Group|Philipps University Marburg Medical Center|HSK Reasearch GmbH Wiesbaden: Randomized Multicenter Trial With SU11248 Evaluating Dosage,Tolerability,Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00543049, AGO-OVAR 2.11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00543049. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
37.	NCT00553358	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Breast International Group|SOLTI Breast Cancer Research Group|Novartis: Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study, NCT00553358, EGF106903. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00553358. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
38.	NCT00563147	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety of Tivozanib (AV-951) in Combination With Temsirolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma, NCT00563147, AV-951-07-102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00563147. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
39.	NCT00565370	ClinicalTrials.gov: Asan Medical Center: Capecitabine and Cisplatin (XP)+Sorafenib in Advanced Gastric Cancer (AGC): Sorafenib+XP, NCT00565370, AMC0701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00565370. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
40.	NCT00566826	ClinicalTrials.gov: University of Massachusetts WIoAaMaSD: Perioperative Intervention to Improve Post-TKR Support and Function, NCT00566826, R01AR054479|H 12601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00566826. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
41.	NCT00567554	ClinicalTrials.gov: German Breast Group|AGO Study Group: Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib as Neoadjuvant Chemotherapy Regimes for Primary Breast Cancer, NCT00567554, GBG 44|2006-005834-19. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00567554. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

42.	NCT00585195	ClinicalTrials.gov: 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. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00585195. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
43.	NCT00589888	ClinicalTrials.gov: Emory University|American Heart Association: FFA-Induced Hypertension and Endothelial Dysfunction, NCT00589888, IRB00041116|IRB 668-2006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00589888. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
44.	NCT00596648	ClinicalTrials.gov: Exelixis: A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00596648, XL184-202. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00596648. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
45.	NCT00606879	ClinicalTrials.gov: SGX Pharmaceuticals I: Safety Study of SGX523, a Small Molecule Met Inhibitor, to Treat Solid Tumors, NCT00606879, SGX523-1A-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
46.	NCT00607399	ClinicalTrials.gov: SGX Pharmaceuticals I: Safety Study of SGX523, a Small Molecule Met Inhibitor, to Treat Solid Tumors, NCT00607399, SGX523-1A-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00607399. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
47.	NCT00627978	ClinicalTrials.gov: Weill Medical College of Cornell University|Bristol-Myers Squibb: Phase II Study of Ixabepilone in Metastatic Breast Cancer and Its Effects on the Ultrastructure of Neurons, NCT00627978, 0707009284. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00627978. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
48.	NCT00638495	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Phase II Study of TRK-820 Soft Capsules — Intractable Pruritus in Patients With Chronic Liver Disease —, NCT00638495, 820HPC01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00638495. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
49.	NCT00650572	ClinicalTrials.gov: Seattle Genetics, Inc.|Array BioPharma: A Study of ARRY-380 in Patients With Advanced HER2+ Cancer, NCT00650572, ARRAY-380-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00650572. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

50.	NCT00655252	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Are Intolerant of or Who Have Failed Despite Prior Vascular Endothelial Growth Factor Therapy, NCT00655252, CRAD001L2401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655252. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
51.	NCT00655655	ClinicalTrials.gov: Mayo Clinic|National Cancer Institute: Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, NCT00655655, MC0414|NCI-2009-01200|P30CA015083. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655655. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
52.	NCT00661830	ClinicalTrials.gov: PD Dr Markus Möhler|Johannes Gutenberg University Mainz|Interdisciplinary Center for Clinical Trials: Gemcitabine and Sorafenib in Advanced Biliary Tract Cancer (GEMSO), NCT00661830, CC-GEMSO-2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00661830. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
53.	NCT00677378	ClinicalTrials.gov: Medical College of Wisconsin: Transient Receptor Potential Vanilloid One (TRPV1) Receptor Expression in Children With Retrosternal Pain, NCT00677378, CHW 06/34. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00677378. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
54.	NCT00685828	ClinicalTrials.gov: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Italian Sarcoma Group|Australasian Gastro-Intestinal Trials Group|Scandinavian Sarcoma Group: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00685828, EORTC-62005|AGITG-AGO102-GIST|ISG-62005|SSG-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00685828. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
55.	NCT00691535	ClinicalTrials.gov: Stanford University: Genetics of Symptomatology and Treatment Response in Psychotic Major Depression, NCT00691535, SU-05132008-1160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00691535. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
56.	NCT00706355	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study of PF-04217903 in Patients With Advanced Cancer, NCT00706355, B0331002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00706355. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

57.	NCT00715182	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of TKI258 for the Treatment of Refractory Advanced/Metastatic Renal Cell Cancer, NCT00715182, CTKI258A2107|2007-004391-39. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00715182. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
58.	NCT00717847	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: A Study of Serum Protein Profiling in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib or Erlotinib, NCT00717847, NS01/19/05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00717847. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
59.	NCT00719758	ClinicalTrials.gov: Astellas Pharma Inc|Toray Industries I: Drug-Drug Interaction Study of TRK-100STP, NCT00719758, 533-CL-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00719758. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
60.	NCT00720304	ClinicalTrials.gov: Case Comprehensive Cancer Center|National Cancer Institute: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Stage III or Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, NCT00720304, CASE5307|P30CA043703|CASE-IRB-05-02-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00720304. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
61.	NCT00725764	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: Phase 2 Study of GSK1363089 (Formerly XL880) in Adults With Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, NCT00725764, MET111646. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00725764. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
62.	NCT00727233	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: Sorafenib to Treat Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas, NCT00727233, 080180|08-C-0180. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00727233. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
63.	NCT00733031	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase I, Open-label, Dose-escalation, Safety and PK Study of AZD6918, NCT00733031, D2785C00002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00733031. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
64.	NCT00736801	ClinicalTrials.gov: University of Rostock|GlaxoSmithKline: Effect of Salmeterol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentrations in Asthma, NCT00736801, LO-1111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00736801. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

65.	NCT00813384	ClinicalTrials.gov: Amgen: A Phase 1 Study of AMG 208 in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT00813384, 20080895. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00813384. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
66.	NCT00827138	ClinicalTrials.gov: Deciphera Pharmaceuticals LLC: Study Safety and Preliminary Efficacy of DCC-2036 in Patients With Leukemias (Ph+ CML With T315I Mutation), NCT00827138, Protocol 2036-01. URL: https://clinicaltrials.gov /show/NCT00827138. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
67.	NCT00832598	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Columbia University: [18F] FACBC and [18F] FLT PET Imaging in Central Nervous System Tumors, NCT00832598, 08-142. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00832598. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
68.	NCT00859456	ClinicalTrials.gov: Columbia University: Sunitinib in Certain Subtypes of Soft Tissue Sarcomas, NCT00859456, AAAC2308. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00859456. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
69.	NCT00874419	ClinicalTrials.gov: Tongji University|Sun Yat-sen University|Shanghai Chest Hospital|RenJi Hospital|Guangdong Provincial People's Hospital|Peking Union Medical College Hospital: Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naive Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation, NCT00874419, ML20981. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00874419. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
70.	NCT00884416	ClinicalTrials.gov: University Hospital G: Sorafenib in Newly Diagnosed High Grade Glioma, NCT00884416, 08-122|2009DR1029|13031. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00884416. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
71.	NCT00892268	ClinicalTrials.gov: University of Arizona|National Cancer Institute: Acupuncture or Medication in Reducing Pain in Postmenopausal Women With Breast Cancer and Joint Pain, NCT00892268, CDR0000629150|P30CA023074|UARIZ-07-0792-04|IRUSANAS0084. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00892268. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

72.	NCT00919295	ClinicalTrials.gov: Mahidol University|University of Texas|University of Wuerzburg: Study of Indoleamine 2,3-dioxygenase Activity, Serum Levels of Cytokines, BDNF, BH4 and Mirtazapine Efficacy in Fibromyalgia Syndrome, NCT00919295, 323/2551(EC4). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00919295. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
73.	NCT00922584	ClinicalTrials.gov: Chinese Society of Lung Cancer: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00922584, C-TONG0805. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00922584. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
74.	NCT00931450	ClinicalTrials.gov: Institut Català d'Oncologia|National Cancer Institute: Sunitinib Malate and Exemestane in Treating Postmenopausal Women With Breast Cancer, NCT00931450, ICO-SUT-EXE-08|CDR0000640330|PFIZER-ICO-SUT-EXE-08. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00931450. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
75.	NCT00943943	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center|Bayer|Genzyme, a Sanofi Company|Amgen|National Cancer Institute |Georgia Institute of Technology: Granulocyte-colony Stimulating Factor (G-CSF) and Plerixafor Plus Sorafenib for Acute Myelogenous Leukemia (AML) With FLT3 Mutations, NCT00943943, 2008-0501|R01FD003733|R21CA143805|NCI-2009-01512. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00943943. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
76.	NCT00944996	ClinicalTrials.gov: Tirat Carmel Mental Health Center|University of Michigan|Ariel University|The Nazareth Hospital I: Assessment of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-Brain Derived Neurotrophic Factor (PACAP-BDNF) Signaling System Involvement in Etiology and Treatment of Major Depression, NCT00944996, akparl08|920080174|040-2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00944996. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
77.	NCT00945477	ClinicalTrials.gov: Illinois CancerCare, P.C.: Pazopanib as Second Line Therapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer Refractory to Total Androgen Blockade, NCT00945477, ILCC #1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00945477. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
78.	NCT00968968	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Continued HER2 Suppression With Lapatinib Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Alone, NCT00968968, 112515|CLAP016A2306. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00968968. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

79.	NCT00978926	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: A Study of the Pharmacodynamic Effects of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients With Advanced Malignancies, NCT00978926, MC02/15/07. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00978926. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
80.	NCT00988169	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Ascenta Therapeutics: Erlotinib and AT-101 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations, NCT00988169, 09-026. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00988169. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
81.	NCT01004822	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Safety, Tolerability, And Pharmacokinetic Trial With CVX-241 In Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01004822, B1561001|CVX-241-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01004822. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
82.	NCT01021449	ClinicalTrials.gov: Chang Gung Memorial Hospital: Epigenetic Regulation of BDNF in Schizophrenia, NCT01021449, CMRPG870951 and CMRPG870952. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01021449. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
83.	NCT01027676	ClinicalTrials.gov: National Cancer Center, Korea|Merck Sharp & Dohme Corp.: Study of Vorinostat and Gefitinib in Relapsed/ or Refractory Patients With Advanced Non-small Cell Carcinoma (NSCLC), NCT01027676, NCCCTS-09-433. URL: https://clinicaltrials.gov /show/NCT01027676. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
84.	NCT01039948	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 1b/2 Study in Asian Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01039948, P06162. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01039948. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
85.	NCT01051466	ClinicalTrials.gov: Eli Lilly and Company: A Study of the Neurobiology of Depression, NCT01051466, 12875|F1J-US-HMGO. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01051466. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
86.	NCT01081184	ClinicalTrials.gov: University Hospital L: Neurotrophins Implications in Primary Sjögren Syndrome, NCT01081184, I08010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01081184. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
87.	NCT01090037	ClinicalTrials.gov: Toray Industries IPI: TRK-100STP Clinical Study - Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT01090037, 100CRS02/533-CL-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090037. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

88.	NCT01099410	ClinicalTrials.gov: VA Office of Research and Development: Apoptotic Cell (AC) Uptake by Human Alveolar Macrophages (AM), NCT01099410, Curtis 0015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01099410. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
89.	NCT01116128	ClinicalTrials.gov: Fondazione Neoplasie Sangue Onlus: Dasatinib in Combination With Melphalan and Prednisone to Treat Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients, NCT01116128, CA180-210. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01116128. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
90.	NCT01119456	ClinicalTrials.gov: Eli Lilly and Company: A Study of IMC-RON8 in Advanced Solid Tumors, NCT01119456, 13958|CP21-0901|I5D-IE-JRCA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119456. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
91.	NCT01121419	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: The Role of IMP3 Expression in Patients With Neuroblastoma, NCT01121419, 201002039R. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121419. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
92.	NCT01147211	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: Dose Defining Study For MK-2206 Combined With Gefitinib In Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT01147211, 201001017M. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147211. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
93.	NCT01149434	ClinicalTrials.gov: University of Utah|Jubilant Innovation Ltd.: Study of JI-101 in Patients With Advanced Low Grade Endocrine Tumors, Ovarian Cancers or K-RAS Mutant Colon Cancers, NCT01149434, HCI43102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01149434. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
94.	NCT01167972	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma, NCT01167972, NIS-OFR-DUM-2010/1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01167972. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
95.	NCT01169675	ClinicalTrials.gov: Boehringer Ingelheim: BIBW 2992 (Afatinib) in Combination With Pemetrexed in Advanced Solid Tumours, NCT01169675, 1200.92. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01169675. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

96.	NCT01172509	ClinicalTrials.gov: Gonzalez-Heydrich, Joseph, M.D.|Boston Children's Hospital|Seaside Therapeutics, Inc.: TMS Measures of Plasticity and Excitatory/Inhibitory Ratio as Biomarkers: R-baclofen Effects in Normal Volunteers, NCT01172509, TMS_biomarker_Rbac_normals1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01172509. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
97.	NCT01189903	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: Clinical Evaluation - A Phase IIA Proof of Concept Study of Regorafenib (Bayer 73-4506) in Biopsy-amenable Asian Colorectal Cancer Patients, NCT01189903, CR01/18/10. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01189903. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
98.	NCT01216657	ClinicalTrials.gov: Krankenhaus Nordwest: Trial of Single Agent Sunitinib for Patients With Chemo-refractory Metastatic Melanoma, NCT01216657, S379 SUMA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01216657. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
99.	NCT01248650	ClinicalTrials.gov: SK Chemicals Co., Ltd.|Toray Industries, Inc: Safety Study of TRK-820 for Patient With Hemodialysis, NCT01248650, TRK-820_HD_I_2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01248650. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
100.	NCT01253707	ClinicalTrials.gov: Amgen: A Study of AMG 337 in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT01253707, 20101132. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01253707. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
101.	NCT01259193	ClinicalTrials.gov: Fudan University: Clinical Study of Sorafenib and Zoledronic Acid to Treat Advanced HCC, NCT01259193, SRFB-021|LCI-10-10-20. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01259193. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
102.	NCT01264640	ClinicalTrials.gov: University of Rostock: Anti-Platelet Drugs and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Human Serum and Plasma, NCT01264640, LO-0005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01264640. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
103.	NCT01288430	ClinicalTrials.gov: Daiichi Sankyo ISUL: A Study of DS-2248, in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT01288430, DS2248-A-U101|2011-002666-21. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01288430. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
104.	NCT01316822	ClinicalTrials.gov: Array BioPharma: A Study of ARRY-382 in Patients With Selected Advanced or Metastatic Cancers, NCT01316822, ARRAY-382-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316822. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

105.	NCT01345799	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study of TRK-170 for the Treatment of Crohn's Disease, NCT01345799, 170CDT01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01345799. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
106.	NCT01352559	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Prediction of Antidepressant Response Using Pharmacogenetics and Peripheral Lymphocytic Phenotype, NCT01352559, 2001-11-03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01352559. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
107.	NCT01365910	ClinicalTrials.gov: Vanderbilt-Ingram Cancer Center: Linifanib in Treating Patients With Advanced, Refractory Colorectal Cancer, NCT01365910, VICC GI 1058|NCI-2011-00833. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01365910. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
108.	NCT01367275	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center|Bristol-Myers Squibb: Irinotecan Plus Brivanib in Metastatic Colorectal Cancer (CRC) Enriched for Elevated Levels of Plasma FGF, NCT01367275, 2010-0378. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01367275. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
109.	NCT01377025	ClinicalTrials.gov: Prof. Dr. med. Max. E. Scheulen|ClinAssess GmbH|University Hospital, Essen: A Study of Sorafenib in Patients With Chemonaive Metastatic Uveal Melanoma, NCT01377025, STREAM|2010-022687-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01377025. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
110.	NCT01378715	ClinicalTrials.gov: University Hospital M: Rosuvastatin Pre-Treatment Influences the Risk of Coronary Intervention Study, NCT01378715, EK-134/10. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01378715. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
111.	NCT01380782	ClinicalTrials.gov: Patrick Y. Wen MIFUHSoVGHCC-FCI: BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas, NCT01380782, 11-055|BIBF 1199.94. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01380782. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
112.	NCT01387724	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group|National Cancer Institute: Biomarkers in Blood and Tissue Samples From Patients With Newly Diagnosed Neuroblastoma, NCT01387724, ANBL11B1|COG-ANBL11B1|NCI-2011-02862. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387724. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
113.	NCT01391962	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: Sunitinib or Cediranib for Alveolar Soft Part Sarcoma, NCT01391962, 110200|11-C-0200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01391962. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

114.	NCT01404260	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials|First Hospital of Jilin University|Ruijin Hospital|Fudan University|Jiangsu Cancer Institute & Hospital|Nanjing PLA General Hospital|Wuxi No. 4 People's Hospital|The First Affiliated Hospital of Soochow University|Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University|Sir Run Run Shaw Hospital|Henan Cancer Hospital|Changhai Hospital|NanJing PLA 81 Hospital|First People's Hospital of Hangzhou: Intercalating and Maintenance Use of Iressa Versus Chemotherapy in Selected Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT01404260, CTONG 1102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01404260. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
115.	NCT01416714	ClinicalTrials.gov: University of Chicago: Tissue Procurement for Gastric Cancer, Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST), Esophageal Cancer, Pancreas Cancer, Hepatocellular Cancer, Biliary Cancer, Neuroendocrine, Peritoneal Mesothelioma, Anal Cancer and Colorectal Cancer in Patients Undergoing Surgery or Biopsy, NCT01416714, 16294A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01416714. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
116.	NCT01423435	ClinicalTrials.gov: Astellas Pharma Inc|Toray Industries I: Study to Compare Pharmacokinetic Profiles of TRK-100STP in Japanese, Chinese, and South Korean Non-elderly Healthy Adult Males, NCT01423435, 533-CL-006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01423435. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
117.	NCT01435122	ClinicalTrials.gov: H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute|National Comprehensive Cancer Network|Pfizer: A Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors, NCT01435122, MCC-16692. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01435122. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
118.	NCT01440959	ClinicalTrials.gov: Asan Medical Center: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258, NCT01440959, AMC1403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01440959. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
119.	NCT01443429	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Pharmacokinetic Study of TRK-100STP in Japanese Patients With Renal Impairment, NCT01443429, 100CRS03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01443429. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

120.	NCT01445080	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Sorafenib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia, NCT01445080, NCI-2009-00358|06-C-0233|CDR0000483040|COG-ADVL0413|NCI-06-C-0233|060233|ADVL0413|U01CA097452. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445080. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
121.	NCT01462214	ClinicalTrials.gov: Hans J. van der Vliet, MD, PhD|Dutch Cancer Society|Novartis|VU University Medical Center: Study of Everolimus and Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer, NCT01462214, 11/016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01462214. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
122.	NCT01462448	ClinicalTrials.gov: Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine|Uniformed Services University of the Health Sciences: Study to Identify the Genetic Variations Associated With Phantom Limb Pain, NCT01462448, 20429|HU0001-11-1-0005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01462448. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
123.	NCT01468324	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: AZD7451 for Recurrent Gliomas, NCT01468324, 120005|12-C-0005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01468324. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
124.	NCT01481805	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Biomarker Analysis in Sorafenib Treated Hepatocellular Carcinoma Patients, NCT01481805, 2009-09-055. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01481805. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
125.	NCT01485809	ClinicalTrials.gov: Seoul Veterans Hospital: Efficacy and Safety Study of Gefitinib in Squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line Chemotherapy, NCT01485809, SVH-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485809. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
126.	NCT01496313	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer, NCT01496313, D4200C00097|2011-004701-24|LPS14809. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496313. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

127.	NCT01497392	ClinicalTrials.gov: Roswell Park Cancer Institute|National Cancer Institute |Novartis: Dovitinib Lactate, Gemcitabine Hydrochloride, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors, Pancreatic Cancer and Biliary Cancers, NCT01497392, I 175610|NCI-2010-02034. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01497392. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
128.	NCT01502046	ClinicalTrials.gov: Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Ramon y Cajal|GW Pharmaceuticals Ltd.: Neuroprotection by Cannabinoids in Huntington's Disease, NCT01502046, SAT-HD|2010-024227-24. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01502046. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
129.	NCT01502410	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer, NCT01502410, NCI-2012-00106|COG-ADVL1121|CDR0000721611|ADVL1121|U10CA098543. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01502410. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
130.	NCT01510756	ClinicalTrials.gov: Thomas Kipps|Bayer|University of California SD: Sorafenib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), NCT01510756, 110574. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01510756. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
131.	NCT01513161	ClinicalTrials.gov: SK Chemicals Co., Ltd.|Toray Industries, Inc: Efficacy and Safety Study of TRK-820 to Treat Conventional-treatment-resistant Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis, NCT01513161, TRK-820_PRU_III_2007. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01513161. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
132.	NCT01515969	ClinicalTrials.gov: Heather Wakelee|Genentech IU: Phase 1 Erlotinib and Dovitinib (TKI258) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT01515969, IRB-21659|IRB-18952|LUN0044|NCI-2011-03333|SU-08012011-8166. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT01515969. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
133.	NCT01546051	ClinicalTrials.gov: BrainCells Inc.: A Study of BCI-838 and Several BCI-632 Prodrugs in Healthy Volunteers, NCT01546051, BCI-632-CL-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01546051. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
134.	NCT01548703	ClinicalTrials.gov: BrainCells Inc.: A Multiple Ascending Dose Study of BCI-838 in Healthy Volunteers, NCT01548703, BCI-632-CL-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01548703. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

135.	NCT01559415	ClinicalTrials.gov: Maastricht University Medical Center|ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development: An Adipocyte-Driven Mechanism For Weight Regain After Weight Loss: The Yo-Yo Effect, NCT01559415, 38099. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01559415. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
136.	NCT01573702	ClinicalTrials.gov: UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center|Astellas Pharma Global Development I: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), NCT01573702, LCCC 1123. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573702. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
137.	NCT01574131	ClinicalTrials.gov: The University of Texas Medical Branch GHfC: Acute and Long-Term Outcome Investigations of Fenofibrate on Severely Burned Patients, NCT01574131, 11-106. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01574131. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
138.	NCT01576185	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group|National Cancer Institute: Developing and Treating a Mouse Model of Acute Myeloid Leukemia Using Tissue Samples From Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia, NCT01576185, AAML12B8|NCI-2012-00724|COG-AAML12B8|CDR0000730390. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01576185. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
139.	NCT01588210	ClinicalTrials.gov: Università degli Studi di Sassari|WHO Collaborating Centre for Epidemiology and Community Dentistry: Fluoride Concentration in Inter-proximal Fluid From Dental Sealants, NCT01588210, 20120-01|2011-10-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588210. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
140.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
141.	NCT01603979	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 1 Dose Escalation Study of AV-203, an ERBB3 Inhibitory Antibody, in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT01603979, AV-203-12-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01603979. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
142.	NCT01629433	ClinicalTrials.gov: University Of Perugia|Allergan: Onabotulinumtoxina Intradetrusorial Injections and NGF Expression, NCT01629433, onabotulinumatoxin and NGF. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01629433. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

143.	NCT01634893	ClinicalTrials.gov: The University of Texas Health Science Center at San Antonio: Oral Hydroxychloroquine Plus Oral Sorafenib to Treat Patients With Refractory or Relapsed Solid Tumors, NCT01634893, CTRC 11-71|HSC20120203H. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01634893. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
144.	NCT01639508	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Exelixis: Cabozantinib in Patients With RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Those With Other Genotypes: ROS1 or NTRK Fusions or Increased MET or AXL Activity, NCT01639508, 12-097. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639508. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
145.	NCT01655199	ClinicalTrials.gov: Laval University|Université de Montréal: Sensitivity of the Step Test to Detect Improvement in Dyspnea Following Bronchodilation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, NCT01655199, CODEX-20819. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01655199. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
146.	NCT01656005	ClinicalTrials.gov: University of Dundee|Tenovus Scotland: Beta Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD, NCT01656005, ANDA2|2011-006008-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01656005. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
147.	NCT01688713	ClinicalTrials.gov: Zhejiang Cancer Hospital: Phase II Trial of Double Dose of Icotinib in Treating Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer, NCT01688713, ZhejiangCH-LCBM-1202. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688713. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
148.	NCT01697163	ClinicalTrials.gov: Severance Hospital|AstraZeneca: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors, NCT01697163, ISSIRES0067. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01697163. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
149.	NCT01712217	ClinicalTrials.gov: Astex Pharmaceuticals, Inc.: 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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

150.	NCT01716481	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center|Pharmicell Co. L: The STem Cell Application Researches and Trials In NeuroloGy-2 (STARTING-2) Study, NCT01716481, 2011-10-047. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01716481. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
151.	NCT01720953	ClinicalTrials.gov: Rune Andersen|Psychiatry Roskilde|University of Copenhagen|Psychiatric Epigenetics Laboratory, Institute of Psychiatry, UK|University of Southern Denmark|Psychoanalysis Unit, University College London, UK|Aarhus University Hospital|University College Zealand, Denmark|Research Division of Clinical Biochemistry, Koege Hospital, Denmark|Region Sjælland: Neuropsychiatric Mechanisms of Change in Mentalization Based Treatment of Borderline Personality Disorder (MENTAB), NCT01720953, SJ-311. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01720953. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
152.	NCT01721252	ClinicalTrials.gov: Cancer Trials Ireland: Tarceva. ICORG 08-41, NCT01721252, ICORG 08-41. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721252. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
153.	NCT01724801	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials|Guangdong Provincial People's Hospital: Icotinib or Whole Brain Irradiation in EGFR-mutant Lung Cancer, NCT01724801, CTONG1201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01724801. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
154.	NCT01732276	ClinicalTrials.gov: Jiangmen Central Hospital: The Safety and Effects of Gefitinib in Triple-negative,EGFR Positive Metastatic Breast Cancer, NCT01732276, 20120314. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01732276. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
155.	NCT01738438	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute: Cabozantinib for Metastatic Triple Negative BrCa, NCT01738438, 12-431. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738438. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
156.	NCT01744249	ClinicalTrials.gov: Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos|Pfizer: Sandostatin LAR and Axitinib vs Pbo in Pnts With Advanced Well-differentiated Non-pancreatic Neuroendocrine Carcinomas, NCT01744249, AXI-IIG-02|2011-001550-29. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01744249. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
157.	NCT01746277	ClinicalTrials.gov: Peking Union Medical College Hospital: Study of Chemotherapy Sequenced by or Combined With EGFR-TKIs for NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy, NCT01746277, PUMCH S-462. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01746277. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

158.	NCT01749072	ClinicalTrials.gov: Peking Union Medical College Hospital: Vinorelbine-ifosfamide Versus Gefitinib for EGFR Gene Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer Patients, NCT01749072, PUMCH-S464. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01749072. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
159.	NCT01752920	ClinicalTrials.gov: Basilea Pharmaceutica|ArQule: Phase 1/2 Study of Derazantinib (ARQ 087) in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors With FGFR Genetic Alterations, NCT01752920, ARQ 087-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01752920. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
160.	NCT01753713	ClinicalTrials.gov: Manmeet Ahluwalia MCI|CCC: Dovitinib in Treating Patients With Recurrent or Progressive Glioblastoma, NCT01753713, CASE4312|NCI-2012-02284. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01753713. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
161.	NCT01769885	ClinicalTrials.gov: Roswell Park Cancer Institute|National Cancer Institute |AVEO Pharmaceuticals I: Tivozanib Before Surgery in Treating Patients With Localized Kidney Cancer, NCT01769885, I 220412|NCI-2012-03185|P30CA016056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769885. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
162.	NCT01782313	ClinicalTrials.gov: Northwestern University|AVEO Pharmaceuticals I: A Phase II Study of Tivozanib in Patients With Metastatic and Non-resectable Soft Tissue Sarcomas, NCT01782313, NU 12S02|NCI-2012-03188|STU00073826. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01782313. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
163.	NCT01802632	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study, NCT01802632, D5160C00001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01802632. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
164.	NCT01804530	ClinicalTrials.gov: Plexxikon: Phase 1 Study of PLX7486 as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01804530, PLX119-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804530. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
165.	NCT01805518	ClinicalTrials.gov: Woodbury, Michel, M.D.|PL Thomas & Co., Inc.: Safety Study of the Effect of Scelectium Tortuosum (as Zembrin®)in Aged Normals, NCT01805518, NOEL 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805518. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

166.	NCT01811381	ClinicalTrials.gov: VA Office of Research and Development: Curcumin and Yoga Therapy for Those at Risk for Alzheimer's Disease, NCT01811381, E0669-I|VA_RX00069. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811381. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
167.	NCT01824615	ClinicalTrials.gov: Cathay General Hospital: Sunitinib® in Patients With Recurrent Ovarian Clear Cell Carcinoma, NCT01824615, CT99076|TGOG-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01824615. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
168.	NCT01831726	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Dovitinib for Patients With Tumor Pathway Activations Inhibited by Dovitinib, NCT01831726, CTKI258AUS26. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01831726. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
169.	NCT01832285	ClinicalTrials.gov: Sha'ar Menashe Mental Health Center: Effect of Fluvoxamine on Cognition, Behavior, Symptoms and mRNA and Protein Expression in Schizophrenia Patients, NCT01832285, 20120241. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01832285. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
170.	NCT01833104	ClinicalTrials.gov: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences|European Research Council: Plasticity of the Compassionate Brain, NCT01833104, ReSource. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01833104. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
171.	NCT01833312	ClinicalTrials.gov: University of Erlangen-Nürnberg Medical School: Cooling Plus Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Alone for Acute Ischaemic Stroke, NCT01833312, EuroHYP-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01833312. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
172.	NCT01839591	ClinicalTrials.gov: Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS: Bronchial Thermoplasty: Effect on Neuronal and Chemosensitive Component of the Bronchial Mucosa, NCT01839591, BT-01-ASMN. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839591. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
173.	NCT01851096	ClinicalTrials.gov: Esanex Inc.: Safety and Pharmacology Study of SNX-5422 in Subjects With Resistant Lung Adenocarcinoma, NCT01851096, SNX-5422-CLN1-007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01851096. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

174.	NCT01853644	ClinicalTrials.gov: Northwestern University|National Comprehensive Cancer Network: Tivozanib in Recurrent, Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer, NCT01853644, STU00073756. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01853644. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
175.	NCT01896349	ClinicalTrials.gov: Hospital de Clinicas de Porto Alegre: Interpersonal Psychotherapy for Treatment Resistant Depression, NCT01896349, TIP-120288. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896349. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
176.	NCT01925274	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of PF-05212384 Plus Irinotecan Vs Cetuximab Plus Irinotecan In Patients With KRAS And NRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer, NCT01925274, B2151005|2013-002095-40. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925274. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
177.	NCT01945164	ClinicalTrials.gov: John Sarantopoulos|The University of Texas Health Science Center at San Antonio: XL999 Administered Intravenously to a Subject With Advanced Malignancies, NCT01945164, CTRC 10-08|HSC20100312H. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945164. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
178.	NCT01955681	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: A Retrospective, Non-interventional, Multicenter, Observational Chart Review Study to Explore the Clinical Benefits of Retreatment With TKI in the Real World, NCT01955681, NIS-OTW-XXX-2013/1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955681. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
179.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
180.	NCT01965275	ClinicalTrials.gov: Anhui Medical University: High-Dose,Pulsatile Erlotinib/Gefitinib for Advanced NSCLC Patients After Failure of Standard Dose EGFR-TKIs, NCT01965275, HDP-ADNSCLC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01965275. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
181.	NCT01998061	ClinicalTrials.gov: Zhejiang University: Continuation of TKI With or Without Chemotherapy Beyond Gradual Progression, NCT01998061, ZhejiangU. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998061. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

182.	NCT02002416	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Prognostic Value and Clinical Pathology of c-MET Expression and Amplification in Gastric Carcinoma, NCT02002416, C-met in gastric cancer|Amgen. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02002416. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
183.	NCT02015065	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: Phase II Trial of Vandetanib in Children and Adults With Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors, NCT02015065, 130208|13-C-0208. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02015065. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
184.	NCT02015169	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Phase II Study of Neoadjuvant XELOX + Lapatinib in HER2(+) Gastric Cancer Patients With Liver Metastasis, NCT02015169, 2012-05-078. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02015169. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
185.	NCT02029326	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Biomarker Analysis in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab, NCT02029326, 2009-09-074. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029326. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
186.	NCT02048488	ClinicalTrials.gov: Tesaro I: A Phase I/IIa Open-Label, Dose Escalation and Cohort Expansion Trial of Oral TSR-011 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas, NCT02048488, PR-20-5006-C. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048488. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
187.	NCT02048943	ClinicalTrials.gov: Roswell Park Cancer Institute|National Cancer Institute |Novartis: Dovitinib Lactate, Gemcitabine Hydrochloride, and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Pancreatic Cancer, NCT02048943, I 242513|NCI-2014-00119|P30CA016056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048943. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
188.	NCT02065323	ClinicalTrials.gov: Oscar Goodman JCCoN: A Study of Dovitinib With Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Patients With Metastatic Prostate Cancer Receiving Primary ADT, NCT02065323, CCCN-PC1301|CTKI258AUS18T. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02065323. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

189.	NCT02069418	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Angers|University Hospital, Tours|Army Hospital, Percy|Créteil Hospital|University Hospital, Rouen|Central Hospital, Nancy, France|University Hospital, Toulouse|University Hospital, Bordeaux: Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient, NCT02069418, PHRC 2012-01|2013-001301-87. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069418. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
190.	NCT02071940	ClinicalTrials.gov: The Christie NHS Foundation Trust: PLX3397 KIT in Acral aNd mucOsal Melanoma, NCT02071940, 11_DOG12_56. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02071940. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
191.	NCT02084732	ClinicalTrials.gov: Instituto Nacional de Cancerologia C: Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study, NCT02084732, 410-30610-258. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02084732. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
192.	NCT02094261	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours, NCT02094261, D5160C00002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094261. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
193.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
194.	NCT02108782	ClinicalTrials.gov: Academic and Community Cancer Research United|National Cancer Institute: Dovitinib Lactate in Treating Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors, NCT02108782, RU021205I|NCI-2013-02388. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02108782. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
195.	NCT02113319	ClinicalTrials.gov: University Hospital A: Study to Assess Dasatinib in Patients With Core Binding Factors Acute Myelogenous Leukemia, NCT02113319, CHUpromoteur2006-08. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113319. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
196.	NCT02122913	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer, NCT02122913, 20288|LOXO-TRK-14001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122913. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

197.	NCT02134379	ClinicalTrials.gov: Charles Porter MoKMC: Dynamic Thoracic Impedance as a Marker for Heart Failure Decompensation, NCT02134379, STUDY00000596. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134379. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
198.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
199.	NCT02138279	ClinicalTrials.gov: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of Non-contact Tonometers for Intraocular Pressure and Corneal Cell Thickness Measurements, NCT02138279, TOPCON-TON-US-0001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02138279. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
200.	NCT02139579	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University|Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University: Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02139579, 2013-FXY-032. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02139579. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
201.	NCT02151721	ClinicalTrials.gov: Kanazawa University: Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer, NCT02151721, H25-S-I-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151721. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
202.	NCT02151981	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02151981, D5160C00003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151981. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
203.	NCT02164838	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group: VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Axitinib in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors, NCT02164838, ADVL1315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164838. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
204.	NCT02171702	ClinicalTrials.gov: Boehringer Ingelheim: Dose Escalation Study of Oral Treatment With BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours, NCT02171702, 1200.3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02171702. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

205.	NCT02185274	ClinicalTrials.gov: Max-Planck-Institute of Psychiatry|University of Erlangen-Nürnberg Medical School|Institute for Sex Research and Forensic Psychiatry, Hamburg, Germany|Hormon-und Stoffwechselzentrum München, Munich, Germany: Observational Study on Metabolism and Psychopathology in Transsexual Patients, NCT02185274, MPIP-ENDO1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02185274. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
206.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
207.	NCT02219711	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Phase 1/1b Study of MGCD516 in Patients With Advanced Cancer, NCT02219711, 516-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219711. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
208.	NCT02228369	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02228369, D6030C00001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228369. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
209.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
210.	NCT02228811	ClinicalTrials.gov: Deciphera Pharmaceuticals LLC: A Study of DCC-2701 in Participants With Advanced Solid Tumors, NCT02228811, DCC-2701-01-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228811. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
211.	NCT02229071	ClinicalTrials.gov: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd|Tigermed Consulting Co., Ltd: Safety and Efficacy of Donafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma, NCT02229071, ZGDH1B. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02229071. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
212.	NCT02252302	ClinicalTrials.gov: University of British Columbia|Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine |Natural Sciences and Engineering Research Council CBC: Exercise in Air Pollution and Lung Health in Asthmatics, NCT02252302, H13-01079. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252302. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

213.	NCT02272127	ClinicalTrials.gov: Nanfang Hospital of Southern Medical University: Study of Chemotherapy Plus Icotinib to Treat EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer, NCT02272127, NFEC-2014-069. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02272127. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
214.	NCT02274337	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|Acea Bio Co., Ltd.|Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co., Ltd.: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02274337, AC0010-phaseI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02274337. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
215.	NCT02275182	ClinicalTrials.gov: The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University: Impact of Dexmedetomidine on the Post-Operative Cognition Dysfunction(POCD) in Geriatric Patients, NCT02275182, 201401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275182. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
216.	NCT02279433	ClinicalTrials.gov: AnHeart Therapeutics Inc.: A First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DS-6051b, NCT02279433, DS6051-A-U101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02279433. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
217.	NCT02296125	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca|Parexel: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, NCT02296125, D5160C00007|2014-002694-11|U1111-1160-2242. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296125. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
218.	NCT02296879	ClinicalTrials.gov: Young Suk Park|Samsung Medical Center: A Multicenter, Open Label, Phase I Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous SAIT301 in Subjects With Advanced c-MET Positive (+) Solid Tumors Followed by Expansion in Selected Tumor Types, NCT02296879, 2014-09-077. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
219.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

220.	NCT02326285	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|AstraZeneca: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIB, NCT02326285, AIO-TRK-0214|2014-005595-28|IISR ESR-14-10598. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326285. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
221.	NCT02334904	ClinicalTrials.gov: University of British Columbia|Vancouver Coastal Health: Comparison of Aripiprazole Versus Risperidone on Brain Morphology Using MRI, NCT02334904, H14-01075. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02334904. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
222.	NCT02340611	ClinicalTrials.gov: University Health Network T: A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib, NCT02340611, e-Volve. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340611. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
223.	NCT02350361	ClinicalTrials.gov: Peking University Third Hospital: Endostar Combination With Chemotherapy and EGFR-TKI in Lung Cancer Rechallenging Treatment After Acquired Resistance, NCT02350361, PekingUTH-LL01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350361. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
224.	NCT02353741	ClinicalTrials.gov: Xinqiao Hospital of Chongqing: Concurrent EGFR-TKIs and Thoracic Radiation Therapy in Active EGFR Mutation for 1st Line Treatment of Stage IV NSCLC, NCT02353741, XQonc-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02353741. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
225.	NCT02404584	ClinicalTrials.gov: Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes: The Pharmacokinetic Variability of Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cancer, NCT02404584, LOCAL/2014/LM-01bis|2014-005534-55. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404584. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
226.	NCT02418234	ClinicalTrials.gov: First People's Hospital of Hangzhou: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure, NCT02418234, HZFH CA15-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418234. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
227.	NCT02419378	ClinicalTrials.gov: University Hospital Muenster|Genzyme, a Sanofi Company: Alemtuzumab in Autoimmune Inflammatory Neurodegeneration: Mechanisms of Action and Neuroprotective Potential, NCT02419378, UKM12_0026|U1111-1156-6489. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419378. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

228.	NCT02421185	ClinicalTrials.gov: Janssen Research & Development, LLC: Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493 (Erdafitinib) in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma, NCT02421185, CR106971|42756493HCC1001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02421185. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
229.	NCT02424942	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: First-in-human Study With Ascending Single Intra-articular Doses of GZ389988 in Patients With Painful Osteoarthritis of the Knee, NCT02424942, TDU13828|2014-004805-34|U1111-1163-0806. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02424942. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
230.	NCT02428543	ClinicalTrials.gov: Versailles Hospital: Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia, NCT02428543, 2013-000268-27. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428543. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
231.	NCT02432898	ClinicalTrials.gov: Topcon Medical Systems I: Non-Invasive Imaging of the Human Eye, NCT02432898, Topcon-001-2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02432898. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
232.	NCT02433717	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: A Pharmacokinetic Study of Paliperidone ER, NCT02433717, 201501049MINC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02433717. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
233.	NCT02442349	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific, NCT02442349, D5160C00017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
234.	NCT02454933	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours, NCT02454933, D5165C00001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
235.	NCT02461849	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Patients With Refractory, Metastatic Cancer Harboring KIT Mutation or Amplification to Investigate the Clinical Efficacy and Safety of Imatinib Therapy, NCT02461849, 2013-12-074. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02461849. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

236.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
237.	NCT02476955	ClinicalTrials.gov: ArQule: Open-label Phase 1b Study of ARQ 092 in Combination With Anastrozole, NCT02476955, ARQ 092-102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476955. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
238.	NCT02479490	ClinicalTrials.gov: Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori: PRednisone Plus EVerolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer After Failure of VEGFR -TKI, NCT02479490, IRST189.04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479490. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
239.	NCT02480751	ClinicalTrials.gov: Toray Industries IPI: TRK-100STP PhaseII Clinical Study -Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT02480751, 100CRS01/533-CL-00. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480751. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
240.	NCT02485652	ClinicalTrials.gov: Hanmi Pharmaceutical Company Limited: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of ≥2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung, NCT02485652, HM-EMSI-202|2015-001435-21. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485652. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
241.	NCT02488694	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Boehringer Ingelheim: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer, NCT02488694, AIO-TRK-0114. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488694. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
242.	NCT02500784	ClinicalTrials.gov: Palo Alto Veterans Institute for Research|Alzheimer's Association|Mylan Inc.: Improving Beta-2 Adrenergic Signaling in Alzheimer's Disease, NCT02500784, ASJ0015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500784. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
243.	NCT02510989	ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris|Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France: Phenotypic and Genotypic Characterization of Subjects With Syndromic Obesity: Identifying New Candidate Genes by Exome Sequencing (OBEXOME), NCT02510989, NI130008|2014-A00626-41. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02510989. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

244.	NCT02529995	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients, NCT02529995, D5160C00018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529995. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
245.	NCT02532010	ClinicalTrials.gov: Weill Medical College of Cornell University: Pacritinib Combined With Decitabine or Cytarabine in Older Patients With AML, NCT02532010, 1403014921. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02532010. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
246.	NCT02544633	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Phase 2 Study of MGCD265 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Genetic Alterations in MET, NCT02544633, 265-109. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544633. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
247.	NCT02558348	ClinicalTrials.gov: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of AL3818 in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian or Cervical Cancer (AL3818-US-001), NCT02558348, AL3818-US-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558348. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
248.	NCT02558387	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck, NCT02558387, 2013-120133. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558387. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
249.	NCT02564380	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Merck Sharp & Dohme Corp.: Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC), NCT02564380, AIO-TRK-0115. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564380. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
250.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
251.	NCT02571530	ClinicalTrials.gov: Northwell Health: Super-selective Intra-arterial Cerebral Infusion of Trastuzumab for the Treatment of Cerebral Metastases of HER2/Neu Positive Breast Cancer, NCT02571530, 15-312. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571530. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

252.	NCT02576431	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors, NCT02576431, 20289|LOXO-TRK-15002|2015-003582-28. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576431. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
253.	NCT02584478	ClinicalTrials.gov: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of Adding AL3818 to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian, Fallopian, Primary Peritoneal or Cervical Carcinoma (AL3818-US-002), NCT02584478, AL3818-US-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584478. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
254.	NCT02584647	ClinicalTrials.gov: Gulam Manji|Plexxikon|Columbia University: PLX3397 Plus Sirolimus in Unresectable Sarcoma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors, NCT02584647, AAAO6059|R01FD005745. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584647. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
255.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
256.	NCT02593162	ClinicalTrials.gov: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, Ribavirin and TD-6450 in Participants With Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection, NCT02593162, TRK-450-0201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02593162. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
257.	NCT02595840	ClinicalTrials.gov: Universität Duisburg-Essen: Biomarker Study Accompanying the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE), NCT02595840, EudraCT-Nr. 2014-001983-36. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02595840. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
258.	NCT02622581	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|AstraZeneca|Celgene Corporation|Merck Sharp & Dohme Corp.|Novartis Pharmaceuticals|Pfizer|Boehringer Ingelheim|Bristol-Myers Squibb|iOMEDICO AG|Eli Lilly and Company|Roche Pharma AG|Takeda|Amgen: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients, NCT02622581, AIO-TRK-0315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622581. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

259.	NCT02624570	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy, NCT02624570, CPKC412AUS56X. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624570. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
260.	NCT02627963	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC, NCT02627963, AV-951-15-303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02627963. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
261.	NCT02637687	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children, NCT02637687, 20290|LOXO-TRK-15003|2016-003498-16. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637687. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
262.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
263.	NCT02646020	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Aprepitant vs. Desloratadine in EGFR-TKIs Related Pruritus Treatment, NCT02646020, TAPE001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02646020. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
264.	NCT02648724	ClinicalTrials.gov: Symphogen A/S: Sym015 (Anti-MET) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies, NCT02648724, Sym015-01|2016-003912-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02648724. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
265.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
266.	NCT02668653	ClinicalTrials.gov: Daiichi Sankyo I: Quizartinib With Standard of Care Chemotherapy and as Continuation Therapy in Patients With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (AML), NCT02668653, AC220-A-U302|2015-004856-24|173667. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668653. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

267.	NCT02675491	ClinicalTrials.gov: Daiichi Sankyo Co., Ltd.|Daiichi Sankyo, Inc.: Phase 1 Study of DS-6051b in Japanese Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors, NCT02675491, DS6051-A-J102|153111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675491. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
268.	NCT02701374	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Efficacy and Safety of TRK-700 in Patient With Post-Herpetic Neuralgia, NCT02701374, 700PNC01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701374. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
269.	NCT02706392	ClinicalTrials.gov: Fred Hutchinson Cancer Research Center|National Cancer Institute: Genetically Modified T-Cell Therapy in Treating Patients With Advanced ROR1+ Malignancies, NCT02706392, 9330|NCI-2015-01753|P30CA015704|P50CA138293|RG9215045. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02706392. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
270.	NCT02711878	ClinicalTrials.gov: Emory University|National Institute of Nursing Research: Healing Hearts and Mending Minds in Older Adults Living With HIV, NCT02711878, IRB00080302|1R01NR014973-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711878. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
271.	NCT02716428	ClinicalTrials.gov: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, TD-6450 and Other Antivirals in Participants With Genotype 1b Hepatitis C Virus Infection, NCT02716428, TRK-450-0203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716428. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
272.	NCT02727283	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Cohort, Dose Escalation Study in Normal Healthy Volunteers, NCT02727283, 204729. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727283. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
273.	NCT02738983	ClinicalTrials.gov: Hangzhou Cancer Hospital: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC, NCT02738983, HangzhouCH04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738983. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
274.	NCT02741765	ClinicalTrials.gov: NYU Langone Health: Exercise and Transcranial Magnetic Stimulation: Increasing Brain Plasticity in Parkinson's Disease, NCT02741765, 15-00712. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741765. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

275.	NCT02755337	ClinicalTrials.gov: Dr. Soetomo General Hospital: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, NCT02755337, Dr. Soetomo General Hospital. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755337. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
276.	NCT02776917	ClinicalTrials.gov: Barbara Parker, MD|Oncternal Therapeutics, Inc|University of California, San Diego: Study of Cirmtuzumab and Paclitaxel for Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Breast Cancer, NCT02776917, 160178. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02776917. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
277.	NCT02777567	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy), NCT02777567, D5160R00009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
278.	NCT02789254	ClinicalTrials.gov: Synimmune GmbH: FLYSYN in MRD Positive AML, NCT02789254, FLYSYN_Version 6.1-17.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789254. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
279.	NCT02798991	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind, Repeat Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Gastrointestinal Transit Time and Pharmacodynamic Biomarkers of GSK3179106 in Normal Subjects, NCT02798991, 205181. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02798991. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
280.	NCT02800330	ClinicalTrials.gov: Erasmus Medical Center: The Effects of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Bioavailability of Regorafenib, NCT02800330, EMC16-165. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800330. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
281.	NCT02803554	ClinicalTrials.gov: Ambrosia LLC: Young Donor Plasma Transfusion and Age-Related Biomarkers, NCT02803554, AM-PL-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803554. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
282.	NCT02808676	ClinicalTrials.gov: Lawson Health Research Institute: SYNchronizing Exercises, Remedies in GaIt and Cognition, NCT02808676, 107670. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02808676. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
283.	NCT02811705	ClinicalTrials.gov: Versailles Hospital: Life Quality Study for PFAPA Patient, NCT02811705, P15/13_PFAPA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811705. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

284.	NCT02824133	ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris: Treatment With AZD4547 for Recurrent Malignant Glioma Expressing FGFR-TACC Gene Fusion", NCT02824133, P140402|2014-005428-81. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824133. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
285.	NCT02840409	ClinicalTrials.gov: The Hospital for Sick Children|Hoffmann-La Roche: Vinblastine +/- Bevacizumab in Children With Unresectable or Progressive Low Grade Glioma (LGG), NCT02840409, 1000052116. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02840409. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
286.	NCT02845271	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: Proof-of-concept Study to Assess the Efficacy, Tolerability and Safety of a Single Intraarticular Dose of GZ389988 Versus Placebo in Patients With Painful Osteoarthritis of the Knee, NCT02845271, ACT13830|2014-004805-34|U1111-1163-0806. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02845271. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
287.	NCT02855918	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Montpellier|Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France|Sys2Diag, Mixt laboratory CNRS/Alcediag, Montpellier: Blood Biomarkers in Suicidal Behaviour, NCT02855918, UF 9625|2015-A01978-41. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855918. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
288.	NCT02860793	ClinicalTrials.gov: Institut Paoli-Calmettes: Role of PTK-7 in Acute Myeloid Leukemias, NCT02860793, LAM-PTK7-IPC 2013-011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02860793. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
289.	NCT02872961	ClinicalTrials.gov: The University of Texas Health Science Center H: SIBO, Immune Activation, and FGIDs in Children, NCT02872961, HSC-MS-11-0726. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02872961. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
290.	NCT02877368	ClinicalTrials.gov: CHU de Reims: Sarcopenia in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumours, NCT02877368, 2015Ao003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02877368. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
291.	NCT02886195	ClinicalTrials.gov: Fujian Cancer Hospital: EGFR-TKIs Combine Chemotherapy as First-line Therapy for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC, NCT02886195, secgolc001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02886195. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

292.	NCT02901301	ClinicalTrials.gov: Yonsei University: Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer, NCT02901301, 4-2016-0190. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02901301. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
293.	NCT02920996	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute|Eli Lilly and Company: Merestinib In Non-Small Cell Lung Cancer And Solid Tumors, NCT02920996, 16-374|I30-MC-E001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02920996. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
294.	NCT02954991	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Phase 2 Study of Glesatinib, Sitravatinib or Mocetinostat in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02954991, MRTX-500. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954991. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
295.	NCT02969876	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital|Takeda: Pattern Separation, Brain Derived Neurotrophic Factors, and Mechanisms of Vortioxetine, NCT02969876, 2016P001243. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02969876. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
296.	NCT02973763	ClinicalTrials.gov: Allist Pharmaceuticals I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02973763, 20161121. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02973763. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
297.	NCT02978859	ClinicalTrials.gov: Matthew Ingham|Mirati Therapeutics Inc.|Columbia University: Sitravatinib in Advanced Liposarcoma and Other Soft Tissue Sarcomas, NCT02978859, AAAQ8661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978859. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
298.	NCT02990481	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT02990481, 950P1V01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990481. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
299.	NCT02999152	ClinicalTrials.gov: Institut de Cancérologie de la Loire|Institut de Recherche Biomedicale des Armees: Validation of Radio-induced Damage Biomarkers, NCT02999152, 2016-0901|2016-A01446-45. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02999152. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
300.	NCT03002233	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: TRK-820 Study in Subjects on Hemodialysis With or Without Uremic Pruritus, NCT03002233, EU820UPC01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03002233. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

301.	NCT03006003	ClinicalTrials.gov: Taichung Veterans General Hospital: Osteoporosis Treatment in Post-menopausal Women, NCT03006003, CE16256A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03006003. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
302.	NCT03008109	ClinicalTrials.gov: Zaiwen Fan|Air Force General Hospital of the PLA: Endostar Plus EGFR-TKI（Epidermal Growth Factor Receptor—Tyrosine-Kinase Inhibitor） as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC, NCT03008109, AirFGH. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008109. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
303.	NCT03009214	ClinicalTrials.gov: amcure GmbH: A Safety and Pharmacokinetic Phase I/Ib Study of AMC303 in Patients With Solid Tumours, NCT03009214, AMC303-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009214. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
304.	NCT03015246	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: Effects of Buprenorphine/Naloxone Dose on Experimental Stress Reactivity and Opioid Abstinence, NCT03015246, BOS-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03015246. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
305.	NCT03025360	ClinicalTrials.gov: Bayer: Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03025360, 20366. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025360. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
306.	NCT03043248	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: TRK-700 Drug-Drug Interaction Study With Digoxin and Midazolam, NCT03043248, 700P1C03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043248. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
307.	NCT03044626	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Bristol-Myers Squibb: Fostering Efficacy of Anti - PD-1 - Treatment: Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced NSCLC, NCT03044626, AIO-YMO/TRK-0415|2015-005741-31|CA209-430. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044626. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
308.	NCT03050411	ClinicalTrials.gov: Peking University Third Hospital: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03050411, IRB00006761-2016162. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050411. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

309.	NCT03050437	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI, NCT03050437, 2012-12-035. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050437. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
310.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
311.	NCT03088878	ClinicalTrials.gov: University of California, San Diego|California Institute for Regenerative Medicine |Oncternal Therapeutics, Inc: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies, NCT03088878, 170127. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088878. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
312.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
313.	NCT03093116	ClinicalTrials.gov: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements, NCT03093116, TPX-0005-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093116. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
314.	NCT03114228	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML), NCT03114228, CPKC412A2001X. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03114228. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
315.	NCT03123484	ClinicalTrials.gov: China Medical University, China|The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University|The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University|Liaoning Tumor Hospital & Institute|Shengjing Hospital|General Hospital of Shenyang Military Region: β-elemene Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant NSCLC, NCT03123484, CLOG1702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123484. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

316.	NCT03135054	ClinicalTrials.gov: The University of Hong Kong: Combination of Quizartinib and Omacetaxine Mepesuccinate for AML Carrying FLT3-ITD, NCT03135054, AML005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135054. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
317.	NCT03138083	ClinicalTrials.gov: Octimet Oncology N.V.: OMO-1 in Solid Malignancies, NCT03138083, OMO1.01.02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138083. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
318.	NCT03154086	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase 1, First Time in Human (FTIH) Study to Evaluate GSK3352589, a REarranged During Transfection (RET) Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Healthy Volunteers, NCT03154086, 207440. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154086. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
319.	NCT03155620	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial), NCT03155620, NCI-2017-01251|APEC1621SC|U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
320.	NCT03182257	ClinicalTrials.gov: Ono Pharmaceutical Co. Ltd: Study of ONO-7579 in Patients With Advanced Solid Tumors/ NTRK Gene Fusion Positive Advanced Solid Tumors, NCT03182257, ONO-7579-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03182257. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
321.	NCT03187093	ClinicalTrials.gov: Oleg Levada|State Institution ZMAoP-GEMoHoU: Cognitive Dysfunction in MDD Patients, NCT03187093, 11031215. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03187093. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
322.	NCT03206463	ClinicalTrials.gov: Yale University: Cognitive and Psychophysiological Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Bipolar Disorder, NCT03206463, 2000020272. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206463. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
323.	NCT03206931	ClinicalTrials.gov: Bayer: Expanded Access to Provide Selitrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03206931, 21002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206931. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

324.	NCT03213704	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial), NCT03213704, NCI-2017-01264|APEC1621A|U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213704. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
325.	NCT03215511	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Selitrectinib in Children and Adults That May Treat Cancer, NCT03215511, 20810|LOXO-EXT-17005|2017-004246-20. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215511. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
326.	NCT03231501	ClinicalTrials.gov: Hutchison Medipharma Limited: HMPL-813 in Treating Patients With Glioblastoma, NCT03231501, 2016-813-00CH3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03231501. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
327.	NCT03292250	ClinicalTrials.gov: Seoul National University Hospital|Korean Cancer Study Group|Chungnam National University Hospital: Korean Cancer Study Group: Translational bIomarker Driven UMbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)], NCT03292250, KCSG-TRIUMPH. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292250. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
328.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
329.	NCT03304457	ClinicalTrials.gov: All India Institute of Medical Sciences B: Lurasidone Vs Olanzapine on Neurotrophic Biomarkers and Cardiometabolic Parameters in Unmedicated Schizophrenia, NCT03304457, T/IM-F/17-18/29. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03304457. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
330.	NCT03309462	ClinicalTrials.gov: Shanghai Chest Hospital: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy, NCT03309462, SHCHE201701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03309462. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

331.	NCT03316599	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute|AVEO Pharmaceuticals I: Study of Gemcitabine, Nab-paclitaxel, and Ficlatuzumab (AV-299) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer, NCT03316599, 17-406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316599. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
332.	NCT03324373	ClinicalTrials.gov: Yousef Zakharia|Eisai Inc.|University of Iowa: Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC), NCT03324373, 201710801. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03324373. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
333.	NCT03345810	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|AstraZeneca|Celgene: Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION), NCT03345810, AIO-YMO/TRK-0416|2016-003963-20|ESR-15-11003|AX-CL-NSCLC-AIO-008260. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345810. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
334.	NCT03346330	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), Food-effect of TRK-750, NCT03346330, 750P1C01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03346330. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
335.	NCT03374475	ClinicalTrials.gov: Janssen Research & Development, LLC: A Study to Investigate the Antidepressant Mechanism-of-action of JNJ-42847922 in Participants With Major Depressive Disorder, NCT03374475, CR108382|2017-002633-28|42847922MDD1009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03374475. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
336.	NCT03375320	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Cabozantinib S-malate in Treating Patients With Neuroendocrine Tumors Previously Treated With Everolimus That Are Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery, NCT03375320, NCI-2017-02297|A021602|U10CA180821. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375320. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
337.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

338.	NCT03379727	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Study to Assess the Safety and Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Combination With Standard Chemotherapy During Induction and Consolidation Followed by 12 Months of Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia, NCT03379727, CPKC412A2408|2016-004440-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379727. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
339.	NCT03382418	ClinicalTrials.gov: National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Evaluating the Safety and Immunogenicity of an HIV Vaccine (gp145 C.6980) in Healthy, HIV-Uninfected Adults in the United States, NCT03382418, HVTN 122|12030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03382418. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
340.	NCT03382795	ClinicalTrials.gov: Korea University Guro Hospital|Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.: Retreatment With Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR Mutation Positive Patients, NCT03382795, MLCSG2017001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03382795. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
341.	NCT03389815	ClinicalTrials.gov: Qilu Pharmaceutical Co. L: A Study Evaluates the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of WX-0593 in Advanced Solid Tumor Patients, NCT03389815, WX0593-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389815. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
342.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
343.	NCT03401307	ClinicalTrials.gov: University of Southern Denmark|Region of Southern Denmark: Central and Peripheral Nervous System Changes as Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis, NCT03401307, SDUSF-2016-106 - (660). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401307. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
344.	NCT03428022	ClinicalTrials.gov: Shenzhen People's Hospital: Apatinib Combined With EGFR-TKI for Advanced Slow-progressed EGFR-TKI Resistant NSCLC, NCT03428022, AFLC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428022. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
345.	NCT03428217	ClinicalTrials.gov: Calithera Biosciences I: CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, NCT03428217, CX-839-008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428217. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

346.	NCT03439774	ClinicalTrials.gov: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of the Topcon Tonometers CT-800 and TRK-2P and the Haag-Streit Goldmann Manual Tonometer and Topcon SP-1P, NCT03439774, Topcon-TON-US-0002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439774. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
347.	NCT03449173	ClinicalTrials.gov: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano: Trial of Sunitinib in Patients With Type B3 Thymoma or Thymic Carcinoma in Second and Further Lines (Style Trial), NCT03449173, INT 165-16. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03449173. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
348.	NCT03452150	ClinicalTrials.gov: InventisBio Inc.: D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study, NCT03452150, XY-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03452150. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
349.	NCT03454243	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Oral Immunomodulatory Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, NCT03454243, RXDX-106-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03454243. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
350.	NCT03461185	ClinicalTrials.gov: Xinqiao Hospital of Chongqing: Anti-angiogenesis Combine With EGFR-TKI in Advanced Non-squamous Non Small Cell Lung Cancer, NCT03461185, xinqiao2018001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03461185. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
351.	NCT03474263	ClinicalTrials.gov: Implicit Bioscience: IC14 for Rapidly Progressive Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), NCT03474263, ALS02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474263. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
352.	NCT03487263	ClinicalTrials.gov: Implicit Bioscience|Royal Brisbane and Women's Hospital: Dose-Escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of IC14 in Motor Neurone Disease, NCT03487263, ALS01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03487263. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
353.	NCT03502850	ClinicalTrials.gov: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of ASK120067 in Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer, NCT03502850, ASK-LC-120067-I/II. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502850. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
354.	NCT03508453	ClinicalTrials.gov: Implicit Bioscience: IC14 for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis, NCT03508453, ALS03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03508453. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

355.	NCT03516214	ClinicalTrials.gov: University of Cologne: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations, NCT03516214, Uni-Koeln-1784|2016-003944-35|AIO-TRK-0216. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516214. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
356.	NCT03521401	ClinicalTrials.gov: Oklahoma State University|National Institute of General Medical Sciences: Effects of Exercise on Young Adult Women With ACEs: an Integrative Pilot Study, NCT03521401, ED17157|P20GM109097. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03521401. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
357.	NCT03532698	ClinicalTrials.gov: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03532698, COAST 2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
358.	NCT03543683	ClinicalTrials.gov: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat 1st Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC, NCT03543683, COAST 1. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03543683. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
359.	NCT03556228	ClinicalTrials.gov: VM Oncology, LLC: Oral TrkA Inhibitor VMD-928 for Treatment of Advanced Adult Solid Tumors or Lymphoma, NCT03556228, VMO-01C. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03556228. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
360.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
361.	NCT03606174	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Study of Sitravatinib and Nivolumab in Urothelial Carcinoma, NCT03606174, 516-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03606174. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
362.	NCT03607955	ClinicalTrials.gov: Washington University School of Medicine|Aravive, Inc.: Paclitaxel + Carboplatin With AVB-S6-500 in Women With Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy, NCT03607955, 18-x211. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03607955. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

363.	NCT03623750	ClinicalTrials.gov: Instituto Oncológico Dr Rosell|Bioven Limited|MFAR: E GFR TKI and EGF-P TI C Ombination in EGFR mutA nt NSCL C, NCT03623750, MedOPP137|2017-003237-28. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03623750. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
364.	NCT03624309	ClinicalTrials.gov: Hunan Cancer Hospital|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.|Hunan Provincial People's Hospital: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-small-cell Lung Cancer, NCT03624309, ALTER-L018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03624309. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
365.	NCT03631862	ClinicalTrials.gov: Zhengzhou University: Treatment of Newly Diagnosed Peripheral T-cell Lymphoma, NCT03631862, hnslblzlzx2018-5. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631862. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
366.	NCT03639896	ClinicalTrials.gov: The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University|Hangzhou Cancer Hospital: Endothelial Injury Mechanism in Elderly Patients Undergoing Major Surgery, NCT03639896, 7742. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639896. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
367.	NCT03653546	ClinicalTrials.gov: Alpha Biopharma Co., Ltd.: First Line Treatment in EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC Patients With Central Nervous System Metastases, NCT03653546, AZD3759-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03653546. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
368.	NCT03654027	ClinicalTrials.gov: First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR/ALK/ROS1 Mutation-negative Advanced Nonsquamous NSCLC, NCT03654027, ALTER-L019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03654027. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
369.	NCT03673501	ClinicalTrials.gov: Deciphera Pharmaceuticals LLC: A Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Advanced GIST Patients After Treatment With Imatinib, NCT03673501, DCC-2618-03-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03673501. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
370.	NCT03685448	ClinicalTrials.gov: Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group: ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB), NCT03685448, ANZUP1802. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685448. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

371.	NCT03713593	ClinicalTrials.gov: Merck Sharp & Dohme Corp.|Eisai Inc.: Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib as First-line Therapy in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-002/E7080-G000-311/LEAP-002), NCT03713593, 7902-002|MK-7902-002|2018-002983-26|E7080-G000-311|LEAP-002|194590. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03713593. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
372.	NCT03720665	ClinicalTrials.gov: University Medical Center Goettingen: Cortical Excitability Changes on the Sensorimotor Cortex Induced by Caffeine Consumption: A TMS Study, NCT03720665, UMCGoettingen. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03720665. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
373.	NCT03726736	ClinicalTrials.gov: Yong Fang|Zhejiang Provincial People's Hospital|Zhejiang Cancer Hospital|Ningbo No. 1 Hospital|Ningbo No.2 Hospital|The First Hospital of Jiaxing|Huizhou Municipal Central Hospital|Sir Run Run Shaw Hospital: Anlotinib Combined With Docetaxel Versus Docetaxel for Previous Treated Advanced NSCLC, NCT03726736, ALTER-L016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03726736. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
374.	NCT03727802	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of TRK-250 for Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, NCT03727802, 250IPF01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727802. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
375.	NCT03727867	ClinicalTrials.gov: Haihua Yang|Taizhou Hospital: Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Early Stereotactic Body Radiation Therapy to the Primary Tumor in Advanced Non-small Cell Lung Cancer, NCT03727867, Target-SBRT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727867. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
376.	NCT03728374	ClinicalTrials.gov: First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University: Anlotinib Hydrochloride as Second-line Therapy in Elderly Patients With EGFR Wild-type Lung Adenocarcinoma, NCT03728374, FirstWenzhouMU. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03728374. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

377.	NCT03735264	ClinicalTrials.gov: The Affiliated Hospital of Qingdao University|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Combined With Docetaxel for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer（ALTER-L034）, NCT03735264, ALTER-L034. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03735264. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
378.	NCT03750916	ClinicalTrials.gov: Qilu Hospital of Shandong University|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Combined With Docetaxel for Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03750916, ALTER-L035. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03750916. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
379.	NCT03755869	ClinicalTrials.gov: First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University|Tang-Du Hospital|Yan'an University Affiliated Hospital: Study of Anlotinib in Non-squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line（ALTER-L020）, NCT03755869, XJTU1AF2018LSK-073. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755869. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
380.	NCT03757845	ClinicalTrials.gov: Maine Medical Center: Effects of Mediterranean Diet Intervention in Diabetic Heart Disease, NCT03757845, 1242439-2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03757845. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
381.	NCT03772951	ClinicalTrials.gov: Shanghai Mental Health Center: The Efficacy of Computerized Cognitive Remediation Therapy for Chronic Schizophrenia, NCT03772951, HKQ201813. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03772951. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
382.	NCT03774238	ClinicalTrials.gov: University Hospital M: Determinants of the Vascular Response to Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients, NCT03774238, UF7699. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03774238. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
383.	NCT03778138	ClinicalTrials.gov: Henan Provincial People's Hospital|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.: Study of Anlotinib Combined With Pemetrexed in Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC, NCT03778138, ALTER-L025. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778138. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
384.	NCT03778853	ClinicalTrials.gov: LanZhou University|General Hospital of Ningxia Medical University: Study of Anlotinib in Advanced Non-squamous NSCLC Patients in the Elderly Without Systemic Chemotherapy (ALTER-L006), NCT03778853, 20180049. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778853. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

385.	NCT03790228	ClinicalTrials.gov: Henan Cancer Hospital|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Combined With Pemetrexed And Carboplatin as First-line Treatment in Advanced Nonsquamous NSCLC, NCT03790228, ALTER L012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03790228. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
386.	NCT03792542	ClinicalTrials.gov: Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University|Zhejiang Cancer Hospital|Ningbo No.2 Hospital|Hangzhou Third Hospital|Jiangsu Provincial People's Hospital|Jiangsu Cancer Institute & Hospital|The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School: Anlotinib Hydrochloride For Advanced Soft Tissue Sarcoma Patients Who Do Not Receive Chemotherapy, NCT03792542, ALTER-S003. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03792542. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
387.	NCT03795688	ClinicalTrials.gov: Vibe G Frøkjær, MD, PhD|Center for Integrated Molecular Brain Imaging, Copenhagen, Denmak|Mental Health Centre Copenhagen|University of Copenhagen|Rigshospitalet, Denmark: The Role of Sex Steroids and Serotonin Brain Dynamics in Perinatal Mental Health, NCT03795688, PND1|H-18029563. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03795688. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
388.	NCT03802240	ClinicalTrials.gov: Innovent Biologics Co. Ltd.: Sintilimab ± IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed + Cisplatin) for EGFRm + Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous NSCLC Patients After EGFR-TKI Treatment Failure, NCT03802240, CIBI338A301. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03802240. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
389.	NCT03811054	ClinicalTrials.gov: Beijing Chest Hospital: The Efficacy and Drug Resistance Molecular Biology of Apatinib Combined With EGFR-TK1 Treated for Advanced Slow-progressed Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03811054, BeijingCH002. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03811054. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
390.	NCT03813082	ClinicalTrials.gov: University of Zurich: Age-related Changes in Sleep-wake Regulation, NCT03813082, PSS-Sleep. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03813082. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

391.	NCT03815474	ClinicalTrials.gov: Liaoning Tumor Hospital & Institute|First Hospital of China Medical University|Dalian Municipal Central Hospital|The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University|China-Japan Friendship Hospital|The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University|Second Hospital of Jilin University|Daqing Oil Field Hospital: Anlotinib Hydrochloride Combined With Epirubicin and Ifosfamide for Soft Tissue Sarcoma Patients, NCT03815474, KY2018012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03815474. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
392.	NCT03823807	ClinicalTrials.gov: Nanjing Sanhome Pharmaceutical, Co., Ltd.: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SH-1028 in Locally Advanced or Metastatic NSCLC, NCT03823807, SHC013-II-01. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03823807. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
393.	NCT03824080	ClinicalTrials.gov: GWT-TUD GmbH|Groupe Francophone des Myelodysplasies|VU University Medical Center|BerGenBio ASA: Evaluating the Efficacy and Safety of Bemcentinib in Patients With Myelodysplastic Syndromes, NCT03824080, BERGAMO_GWT12470_2017. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03824080. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
394.	NCT03825705	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study on Safety and Efficacy of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsule in Patients With Advanced Biliary Adenocarcinoma/Hepatocellular Carcinoma, NCT03825705, TQB2450-Ib-05. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03825705. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
395.	NCT03834961	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group|National Cancer Institute: Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia, NCT03834961, ADVL1823|NCI-2019-00015|U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03834961. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
396.	NCT03845270	ClinicalTrials.gov: Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique: Her2-positive Lung Cancer Treated With Dedicated Drug, NCT03845270, IFCT-1703. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03845270. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

397.	NCT03851614	ClinicalTrials.gov: University Health Network T: Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT03851614, DAPPER-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03851614. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
398.	NCT03861156	ClinicalTrials.gov: InventisBio Inc.: D-0316 in Patients With EGFR Positive Non Small Cell Lung Cancer, NCT03861156, IBIO-102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03861156. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
399.	NCT03862547	ClinicalTrials.gov: University Of Perugia|Ester Illiano, MD|Mario Rende,Full Professor|Alessandra Psitilli, Researcher|Anna Stabile, Researcher: NGF, TrKA,p75NTR in Men With ED and Diabetes With or Without MS, NCT03862547, DE1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03862547. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
400.	NCT03865511	ClinicalTrials.gov: Nantes University Hospital|AstraZeneca: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib, NCT03865511, RC18_0287. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865511. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
401.	NCT03866252	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland|Department of Psychiatry Basel: LSD Therapy for Persons Suffering From Major Depression, NCT03866252, BASEC 2018-02370. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03866252. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
402.	NCT03872947	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT03872947, 950P1V02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872947. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
403.	NCT03890068	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Hydrochloride for Soft Tissue Sarcoma Patients, NCT03890068, SunYat-senU-anlotinib. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03890068. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
404.	NCT03890133	ClinicalTrials.gov: Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences: Exploration the Mechanism of Ba-Duan-Jin Therapy in the Management of Fibromyalgia, NCT03890133, 81873294. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03890133. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

405.	NCT03906071	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.|Bristol-Myers Squibb: Phase 3 Study of Sitravatinib Plus Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03906071, 516-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906071. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
406.	NCT03910127	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer（NSCLC）, NCT03910127, TQB2450-Ib-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03910127. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
407.	NCT03912987	ClinicalTrials.gov: University of Miami|National Institutes of Health |National Institute of Neurological Disorders and Stroke: TRIAL READY (Clinical Trial Readiness), NCT03912987, 20180908|U01NS107027. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03912987. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
408.	NCT03938012	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: Evaluating Mutations in MET and TP53 Among Patients Diagnosed With Squamous Cell Carcinoma, NCT03938012, 2017/00640. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03938012. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
409.	NCT03957551	ClinicalTrials.gov: Yousef Zakharia|Exelixis|University of Iowa: Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma, NCT03957551, 201904712. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03957551. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
410.	NCT03978338	ClinicalTrials.gov: Peking Union Medical College Hospital|Zhitong Biopharma CO.,LTD: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brain Polypeptide Solution in Mild Alzheimer's Disease, NCT03978338, HS-1959. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03978338. Aufgerufen am: 09.06.2020	a1 - Patientenpopulation
411.	NCT03983928	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in the Treatment of Mutation Positive Lung Cancer, NCT03983928, TQB2450-Ib-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983928. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
412.	NCT03990454	ClinicalTrials.gov: SignalChem Lifesciences Corporation: Safety Study of SLC-391 in Subjects With Solid Tumors, NCT03990454, SLC-391-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03990454. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

413.	NCT03991520	ClinicalTrials.gov: University of California SD: Pilot Study of the IL-1 Antagonist Anakinra for the Treatment of Endometriosis Related Symptoms, NCT03991520, 182006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991520. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
414.	NCT03991871	ClinicalTrials.gov: National Cardiovascular Center Harapan Kita Hospital Indonesia: HARapan kiTa ECP (External Counter Pulsation) Study HARTEC Study, NCT03991871, HARTEC Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991871. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
415.	NCT03991975	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Subjects With Advanced Acral Malignant Melanoma, NCT03991975, TQB2450-Ib-09. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991975. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
416.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
417.	NCT03996408	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma, NCT03996408, TQB2450-Ib-08. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03996408. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
418.	NCT04004975	ClinicalTrials.gov: Shandong Cancer Hospital and Institute: Clinical Study on the Treatment of Recurrent Glioblastoma With Anlotinib, NCT04004975, ShandongCHI006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04004975. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
419.	NCT04007835	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Treating Advanced NSCLC Patients With Acquired Resistance to EGFR-TKI, NCT04007835, CTONG1803. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007835. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
420.	NCT04010240	ClinicalTrials.gov: Institut Bergonié|Bayer: A Retrospective Study to Determine the Incidence of NTRK Fusions. NTRK Study, NCT04010240, IB2015-NTRK|MR 0112040319. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010240. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

421.	NCT04011670	ClinicalTrials.gov: University Medical Center Goettingen: Neuroplastic Alterations of the Motor Cortex by Caffeine, NCT04011670, 33/3/19. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04011670. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
422.	NCT04012411	ClinicalTrials.gov: University Hospital M: Study of BDNF Pathway Biomarkers in the Cerebrospinal Fluid in Patients With Huntington's Disease, NCT04012411, 19_0081. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04012411. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
423.	NCT04012827	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.: Apatinib Mesylate Combined With Doxorubicin and Ifosfamide in Advanced Soft-tissue Sarcoma, NCT04012827, SunYat-senU-apatinib. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04012827. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
424.	NCT04014257	ClinicalTrials.gov: National OncoVenture|Handok Inc.|CMG Pharmaceutical Co. Ltd: A Phase 1 Study of NOV1601(CHC2014) in Adult Subjects With Solid Organ Malignancies, NCT04014257, NOV160101-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014257. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
425.	NCT04045522	ClinicalTrials.gov: Shengjing Hospital|Liaoning Tumor Hospital & Institute|The People's Hospital of Liaoning Province: Study on Bisphosphonates Targeting Triple-negative Breast Cancer, NCT04045522, Shengjing_001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04045522. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
426.	NCT04046003	ClinicalTrials.gov: Texas Tech University Health Sciences Center: Tai Chi for Knee OA Pain Management: a Mechanistic Study, NCT04046003, Tai Chi for Knee OA pain. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04046003. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
427.	NCT04046614	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH: Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology, NCT04046614, AIO-TRK-0117. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04046614. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
428.	NCT04070443	ClinicalTrials.gov: Centre Leon Berard: Safety and Efficacy of Ponatinib Followed by Imatinib in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase, NCT04070443, ET18000120 (TIPI). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070443. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

429.	NCT04073537	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule Combined With Chemotherapy in Subjects With Squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT04073537, ALTN-03-III-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04073537. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
430.	NCT04073550	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule in Subjects With Small Cell Lung Cancer, NCT04073550, ALTN-12-III-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04073550. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
431.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
432.	NCT04085315	ClinicalTrials.gov: Collin Blakely|Takeda|University of California, San Francisco: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer, NCT04085315, 19655. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085315. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
433.	NCT04092673	ClinicalTrials.gov: Effector Therapeutics: Study of eFT226 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumor Malignancies, NCT04092673, eFT226-0002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04092673. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
434.	NCT04094610	ClinicalTrials.gov: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations, NCT04094610, TPX-0005-07. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094610. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
435.	NCT04097093	ClinicalTrials.gov: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: Long-term Surival of GIST Patients ≥ 10 Years on Imatinib, NCT04097093, EORTC 1826-STBSG. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04097093. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
436.	NCT04100330	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals, Inc.|Biodesix, Inc.: A Study of Ficlatuzumab With HiDAC and HiDAC Alone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, NCT04100330, AV-299-19-207. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04100330. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

437.	NCT04116242	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland|Swiss National Science Foundation: MERTK Signalling in Monocytes/Macrophages in Patients With Liver Disease, NCT04116242, EKSG 15/074; me19Bernsmeier2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116242. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
438.	NCT04116541	ClinicalTrials.gov: Centre Leon Berard: A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors, NCT04116541, ET19-073 (MegaMOST)|2019-001494-88. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116541. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
439.	NCT04142437	ClinicalTrials.gov: Bayer: Study to Learn More About the Safety and Effectiveness of the Drug VITRAKVI During Routine Use in Patients With TRK Fusion Cancer Which is Locally Advanced or Spread From the Place Where it Started to Other Places in the Body, NCT04142437, 20324. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04142437. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
440.	NCT04143607	ClinicalTrials.gov: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L: ASK120067 Versus Gefitinib as First-line Treatment for EGFRm Locally Advanced or Metastatic NSCLC, NCT04143607, ASK-LC-120067-F-III. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04143607. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
441.	NCT04148898	ClinicalTrials.gov: Second Affiliated Hospital of Nanchang University|Nanchang University: Osimertinib With or Without Bevacizumab for EGFR- Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis, NCT04148898, YC2019-S087. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148898. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
442.	NCT04151342	ClinicalTrials.gov: University Health Network, Toronto|Takeda Canada, Inc.|Applied Health Research Centre|Programs for Assessment of Technology in Health Research Institute: CAnadian CAncers With Rare Molecular Alterations (CARMA) - Basket Real-world Observational Study (BROS), NCT04151342, CARMA-BROS|18-5902. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04151342. Aufgerufen am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
443.	NCT04172805	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Anlotinib Combined With Toripalimab in Refractory and Advanced Soft-tissue Sarcoma, NCT04172805, SunYat-senU-anlotinib &pd-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04172805. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

444.	NCT04179656	ClinicalTrials.gov: Tianjin Medical University Second Hospital|Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.: The Basket Study of Pyrotinib Maleate for HER2-Postive Solid Tumor, NCT04179656, BP-HER2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179656. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
445.	NCT04179890	ClinicalTrials.gov: Boehringer Ingelheim: The Study Observes How Long Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Benefit From Treatment With Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) When Given Either for Uncommon Mutations or for Common Mutations in the Sequence Afatinib Followed by Osimertinib, NCT04179890, 1200-0316. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179890. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
446.	NCT04180969	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: rTMS of Limbic Circuitry in Stress Modulation in Healthy Volunteers, NCT04180969, TSM-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04180969. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
447.	NCT04181515	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: Using rTMS to Explore Neural Mechanisms of Stress-Induced Opioid Use, NCT04181515, OTC-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181515. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
448.	NCT04184921	ClinicalTrials.gov: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat EGFR Mutation NSCLC Patients, NCT04184921, COAST 3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184921. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
449.	NCT04195204	ClinicalTrials.gov: Beijing Chao Yang Hospital: A Pilot Trial Evaluating the Effect of Tropisetron on Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery, NCT04195204, 29847819. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04195204. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
450.	NCT04199468	ClinicalTrials.gov: Yale University: THC and Ketamine Effects in Humans: Relation to Neural Oscillations and Psychosis, NCT04199468, 2000025927. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04199468. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
451.	NCT04203719	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib and AK105 Injection in Subjects With Advanced Head, Neck and Chest Cancer, NCT04203719, ALTN-AK105-II-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04203719. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

452.	NCT04204850	ClinicalTrials.gov: University Health Network, Toronto|Ipsen: Cabozantinib to Treat Recurrent Liver Cancer Post Transplant, NCT04204850, 19-6312. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204850. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
453.	NCT04206072	ClinicalTrials.gov: Betta Pharmaceuticals Co., Ltd.: D-0316 Versus Icotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC, NCT04206072, IBIO-103. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206072. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
454.	NCT04207463	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib and AK105 Injection in Subjects With Gastrointestinal Tumors, Urinary System Tumors, Neuroendocrine Tumors, NCT04207463, ALTN-AK105-II-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04207463. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
455.	NCT04216082	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib in Subjects With Advanced Malignancy, NCT04216082, ALTN-00-II. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216082. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
456.	NCT04221529	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Hoffmann-La Roche: Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide, NCT04221529, AIO-TRK-0119. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221529. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
457.	NCT04222335	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Toulouse|Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France|National Cancer Institute, France: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients, NCT04222335, RC31/18/0475|Numéro ID RCB : 2019-A02440-57. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222335. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
458.	NCT04227756	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland: Comparative Acute Effects of LSD, Psilocybin and Mescaline, NCT04227756, BASEC 2019-02023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04227756. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
459.	NCT04231708	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: Effects of Pharmacological Stress and rTMS on Executive Function in Opioid Use Disorder, NCT04231708, DL-STR-OUD. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04231708. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

460.	NCT04234607	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 or Placebo Combined With Anlotinib, Etoposide and Carboplatin Versus Etoposide and Carboplatin in Subjects With Extensive Small Cell Lung Cancer (ETER701), NCT04234607, TQB2450-III-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234607. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
461.	NCT04236362	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Subjects With Ovarian Cancer, NCT04236362, TQB2450-Ib-10. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04236362. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
462.	NCT04239833	ClinicalTrials.gov: Nanjing Sanhome Pharmaceutical, Co., Ltd.: A Study of SH-1028 Tablets Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, NCT04239833, SHC013-III-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04239833. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
463.	NCT04246177	ClinicalTrials.gov: Merck Sharp & Dohme Corp.|Eisai Inc.: Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) With Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Transarterial Chemoembolization (TACE) in Participants With Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-012/E7080-G000-318/LEAP-012), NCT04246177, 7902-012|2019-002345-37|MK-7902-012|LEAP-012|E7080-G000-318|205286. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246177. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
464.	NCT04262635	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Cetuximab Plus Capecitabine as Maintenance Treatment in RAS and BRAF wt Metastatic Colorectal Cancer, NCT04262635, CLASSIC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04262635. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
465.	NCT04273815	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study to Evaluate the Tolerance, Pharmacokinetics and Efficacy of TQ-A3334 Tablets, NCT04273815, TQA3334-I-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04273815. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
466.	NCT04275960	ClinicalTrials.gov: Bayer: Study in Healthy Adult Male Participants to Gather Information How the Human Body Absorbs, Distributes and Excretes the Study Drug Selitrectinib Including the Effect of the Interaction of Food With the Study Drug on the Human Body, NCT04275960, 21122|2019-003870-23. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04275960. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

467.	NCT04282590	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of TRK-750 for the Treatment of Patients With CIPN (Chopin Study), NCT04282590, 750CNP01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04282590. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
468.	NCT04291248	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib Combined With AK105 Injection in Subjects With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced Solid Tumor, NCT04291248, ALTN-AK105-II-03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04291248. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
469.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
470.	NCT04305041	ClinicalTrials.gov: Merck Sharp & Dohme Corp.: Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A), NCT04305041, 3475-02A|2019-003956-35|MK-3475-02A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04305041. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
471.	NCT04307212	ClinicalTrials.gov: USDA Grand Forks Human Nutrition Research Center: How Exercise Signals Health Responses, NCT04307212, GFHNRC409. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04307212. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
472.	NCT04322630	ClinicalTrials.gov: Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago: Mer-TK in Human Cardiac Cells, NCT04322630, 2019-2445. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322630. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
473.	NCT04325763	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 in Subjects With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC), NCT04325763, TQB2450-III-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04325763. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
474.	NCT04325776	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of AL2846 Versus Zoledronic Acid in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Bone Metastasis, NCT04325776, AL2846-II-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04325776. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

475.	NCT04337879	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of AL2846 Capsule Combined With Standard Chemotherapy Regimen in Subjects With Advanced Colorectal Cancer, NCT04337879, AL2846-I-0004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04337879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
476.	NCT04351256	ClinicalTrials.gov: Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest|Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH|AstraZeneca: Thoracic Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly and/or Frail NSCLC Stage III Patients Unfit for Chemotherapy, NCT04351256, TRADE-hypo|2019-002192-33|AIO-YMO/TRK-0319|ESR-18-13893. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351256. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
477.	NCT04353024	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland: Effects of Dimethyltryptamine in Healthy Subjects, NCT04353024, BASEC 2020-00376. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04353024. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
478.	NCT04355858	ClinicalTrials.gov: Fudan University: Molecularly Targeted Umbrella Study in Luminal Advanced Breast Cancer, NCT04355858, SCHBCC-N029. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04355858. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
479.	NCT04366544	ClinicalTrials.gov: Indiana University: Effects of an 8-day Advanced Meditation, Samyama on Physical, Psychological and Spiritual Wellbeing ,and Associated Neural Mechanisms, NCT04366544, 1801728792. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04366544. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
480.	NCT04400630	ClinicalTrials.gov: Bioaraba Health Research Institute: Functionality and Neurocognition in Patients With Bipolar Disorder After a Physical-exercise Program (FINEXT-BD Study), NCT04400630, FINEX-BD. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400630. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
481.	NCT04402723	ClinicalTrials.gov: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd: Combination of Donafenib and Cytarabine/Daunorubicin in Relapsed AML, NCT04402723, ZGDAML1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04402723. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
482.	NCT04405505	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsule Versus Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) in Subjects With Triple Negative Breast Cancer (TNBC), NCT04405505, TQB2450-III-06. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04405505. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

483.	NCT04405674	ClinicalTrials.gov: Shanghai Chest Hospital: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Patients With TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC, NCT04405674, A317-2001-IIT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04405674. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
484.	NCT04408079	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study to Evaluate the Tolerance, Efficacy and Pharmacokinetics of TQB3558 Tablets, NCT04408079, TQB3558-I-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04408079. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
485.	NCT04409223	ClinicalTrials.gov: Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.: Efficacy and Safety of Famitini Versus Sunitinib in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour Patients After Failure of Imatinib, NCT04409223, SHR-1020-III-303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409223. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
486.	NCT04424225	ClinicalTrials.gov: University of Minnesota: Visual Surround Suppression and Perceptual Expectation Under Psilocybin, NCT04424225, Nielson. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424225. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

EU-CTR:

#	Register-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
487.	2004-001810-16	EudraCT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versu, 2004-001810-16, 62024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001810-16; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
488.	2004-003896-35	EudraCT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Phase I/II study on concomitant and adjuvant Temozolomide and Radiotherapy with or without PTK787/ZK222584 in newly diagnosed GBM, 2004-003896-35, EORTC 26041_22041. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003896-35; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
489.	2004-004648-29	EudraCT: Janssen Cilag International, N.V.: A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of VELCADE (bortezomib) for Injection in Previously Treated Patients with Stage IIIB and IV Bronchioloalveolar Carcinoma and	A1 - Patientenpopulation

		Adenocarcinoma with Bronchioloa, 2004-004648-29, C05002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004648-29; aufgerufen am: 09.06.2020	
490.	2005-005107-42	EudraCT: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL ADULTO: A Phase II Multicenter Study on the Treatment of Adult de novo Philadelphia Chromosome Positive Ph Acute Lymphoblastic Leukemia ALL with the Protein Tyrosine Kinase Inhibitor BMS-354825, 2005-005107-42, GIMEMA LAL1205. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005107-42; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
491.	2006-002070-21	EudraCT: Novartis Pharma Services AG: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with met, 2006-002070-21, CRAD001C2240. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002070-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
492.	2006-002384-12	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA™) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Car, 2006-002384-12, D4200C00044. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002384-12; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
493.	2006-002485-19	EudraCT: EORTC-European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Phase II study of sunitinib (SU011248) in patients with small cell lung cancer who are either chemo-naïve (extensive disease) or have a "sensitive" relapse, 2006-002485-19, 08061. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002485-19; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
494.	2006-003785-33	EudraCT: Amgen Inc: A Global, Multicenter, Open-label, Single Agent, Two-stage Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 102 in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma, 2006-003785-33, 20060100. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003785-33; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
495.	2007-000597-22	EudraCT: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO: The protein tyrosine kinase inhibitor nilotinib as first-line treatment of Ph+ chronic myeloid leucemia (CML) in early chronic phase: a Phase II exploratory,	A1 - Patientenpopulation

		multicenter study, 2007-000597-22, GIMEMACML0307. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000597-22; aufgerufen am: 09.06.2020	
496.	2007-000624-40	EudraCT: University of Heidelberg: PHASE II STUDY TO EVALUATE GLIVEC (IMATINIB MESYLATE) TO INDUCE PROGRESSION ARREST IN AGGRESSIVE FIBROMATOSIS / DESMOID TUMORS NOT AMENABLE TO SURGICAL RESECTION WITH R0 INTENT OR ACCOMPANIED BY UN, 2007-000624-40, CSTI571BDE70. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000624-40; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
497.	2007-003089-16	EudraCT: AGO Research GmbH: Phase II trial in platinum-refractory ovarian cancer: a randomized multicenter trial with SU11248 to evaluate dosage, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine k, 2007-003089-16, AGO-OVAR2.11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003089-16; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
498.	2007-004391-39	EudraCT: Novartis Pharma Services AG: A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC), 2007-004391-39, CTKI258A2107. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004391-39; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
499.	2007-005460-28	EudraCT: Novartis Farmacéutica, S.A: Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metastásico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor, 2007-005460-28, CRAD001L2401. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005460-28; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
500.	2007-005933-12	EudraCT: Eisai Limited: Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified, 2007-005933-12, E7080-G000-201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
501.	2007-006185-15	EudraCT: Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust: STI571 Prospective International RandomIsed Trial 2 - A phase III, prospective randomised comparison of imatinib (STI571, Glivec/Gleevec) 400mg daily versus dasatinib (Sprycel) 100mg daily in pati, 2007-006185-15,	A1 - Patientenpopulation

		SPIRIT 2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006185-15; aufgerufen am: 09.06.2020	
502.	2008-000973-40	EudraCT: AB SCIENCE: A prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, 2-parallel group, phase III study to compare efficacy and safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to imatinib at 400 or 600 mg in, 2008-000973-40, AB04030. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000973-40; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
503.	2008-004551-30	EudraCT: ICORG: A phase II multi-center, open-label, study of Nilotinib at a dose of 300mg twice daily in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in, 2008-004551-30, ICORG08-02Nilotinib. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004551-30; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
504.	2009-013219-37	EudraCT: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma, 2009-013219-37, AV-951-09-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013219-37; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
505.	2009-015911-42	EudraCT: Boehringer Ingelheim bv: A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbitux®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e, 2009-015911-42, 1200.71. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
506.	2010-018275-20	EudraCT: University Medical Centre Nijmegen St Radboud: A phase II study of cediranib as palliative treatment in patients with symptomatic malignant ascites or pleural effusion, 2010-018275-20, UMCNONCO201001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018275-20; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
507.	2010-024515-13	EudraCT: VU University Medical Center: Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer, 2010-024515-13, VU-007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024515-13; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
508.	2011-000854-44	EudraCT: Toray Industries Inc: A Two Part, Multi Centre, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Study of TRK 170 for the Treatment of Crohn's Disease, 2011-000854-44,	A1 - Patientenpopulation

		170CDT01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000854-44; aufgerufen am: 09.06.2020	
509.	2011-002787-25	EudraCT: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO: The protein tyrosine kinase inhibitor nilotinib as first-line treatment of Ph+, BCR-ABL+ chronic myeloid leukemia (CML) in early chronic phase: a phase IIIb, multicenter study of complete molecular, 2011-002787-25, GIMEMACML0811. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002787-25; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
510.	2012-000382-20	EudraCT: ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI: Peritoneal Mesothelioma: Optimize Outcomes by the Integration of new Prognostic Factors and Potential Therapeutic Targets in a Individualized Treatment based on Molecular Characterization and Chemo, 2012-000382-20, DMPMtarget012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000382-20; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
511.	2012-004628-39	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung, 2012-004628-39, D5160C00001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
512.	2013-000344-25	EudraCT: Nerviano Medical Sciences S.r.l.: Phase II study of oral PHA-848125AC in patients with malignant thymoma previously treated with multiple lines of chemotherapy, 2013-000344-25, CDKO-125a-007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000344-25; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
513.	2013-000686-37	EudraCT: Tesaro I: A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Cohort Expansion Trial of Oral TSR-011 in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas, 2013-000686-37, PR-20-5006-C. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000686-37; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
514.	2013-002073-22	EudraCT: The Christie NHS Foundation Trust, R&D: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma(PIANO), 2013-002073-22, 11_DOG12_56. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

515.	2013-003009-24	EudraCT: PIERRE FABRE MEDICAMENT: PHASE I-II STUDY OF F17752 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMOURS, 2013-003009-24, F17752GE101QO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003009-24; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
516.	2014-000531-17	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with EGFRm+/T790M+, Locally Advanced or Metastatic NSCLC who have Progressed Following Prior Therap, 2014-000531-17, D5160C00002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
517.	2014-000594-39	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progres, 2014-000594-39, D5160C00003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
518.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
519.	2014-001342-21	EudraCT: Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: Topical tropomysin kinase (TRK) inhibitor as a treatment for inherited CYLD defective skin tumours (TRAC), 2014-001342-21, NCTUTRK1(6840). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001342-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
520.	2014-002694-11	EudraCT: AstraZeneca AB: A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as first-line treatment, 2014-002694-11, D5160C00007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
521.	2014-004805-34	EudraCT: Sanofi-aventis Research & Development: A Two Part Protocol Using Double Blind Placebo Control to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Escalating Intra-articular Doses Followed by Assessment of Efficacy, Safety, 2014-	A1 - Patientenpopulation

		004805-34, TDU13828-ACT13830. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004805-34; aufgerufen am: 09.06.2020	
522.	2015-000307-10	EudraCT: Oslo university hospital: AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies, 2015-000307-10, TREM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
523.	2015-001435-21	EudraCT: Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd.: A single-arm, open-label, Phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of HM61713 in patients with T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) after treatment with an ep, 2015-001435-21, HM-EMSI-202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001435-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
524.	2015-002419-14	EudraCT: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI S.R.L. IRCCS: Phase II study of oral PRednisone 5 mg bid plus EVerolimus in patients with metastatic renal cell cancer after failure of vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (PRE, 2015-002419-14, IRST189.04. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002419-14; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
525.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
526.	2015-003582-28	EudraCT: Loxo Oncology Inc: A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors, 2015-003582-28, LOXO-TRK-15002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003582-28; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
527.	2015-005079-26	EudraCT: Boehringer Ingelheim International GmbH: ELUXA 2: An international, randomised, multi-centre, active controlled, open-label Phase III study evaluating the efficacy of BI 1482694 versus standard platinum doublet chemotherapy in patients wi, 2015-	A1 - Patientenpopulation

		005079-26, 1370.2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26; aufgerufen am: 09.06.2020	
528.	2016-003498-16	EudraCT: Loxo Oncology Inc.: A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors, 2016-003498-16, LOXO-TRK-15003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003498-16; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
529.	2016-003616-13	EudraCT: Turning Point Therapeutics I: 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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
530.	2016-004987-21	EudraCT: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.: An open-label, multi-center, dose-escalation and expansion study to evaluate the safety and efficacy of ONO-7579 in patients with advanced solid tumors/ NTRK gene fusion positive advanced solid tumors, 2016-004987-21, ONO-7579-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004987-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
531.	2017-000241-49	EudraCT: Novartis Pharma AG: A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma, 2017-000241-49, CNIR178X2201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
532.	2017-001982-26	EudraCT: The Hospital for Sick Children: A phase II, open-labeled, multi-center, randomized controlled trial of Vinblastine +/- Bevacizumab for the treatment of chemotherapy-naïve children with unresectable or progressive low grade glioma, 2017-001982-26, OZM-063. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001982-26; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
533.	2017-004246-20	EudraCT: Bayer Consumer Care AG: Bayer 20810 - A Phase 1/2 Study of the TRK Inhibitor Selitrectinib (BAY 2731954) in Adult and Pediatric Subjects with Previously Treated NTRK Fusion Cancers Formerly: LOXO-EXT-17005 - A Phase 1/2, 2017-004246-20, 20810. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

		search/search?query=eudract_number:2017-004246-20; aufgerufen am: 09.06.2020	
534.	2018-001456-34	EudraCT: CytomX Therapeutics, Inc.: 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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
535.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
536.	2019-002466-13	EudraCT: IKF Klinische Krebsforschung GmbH: Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery, 2019-002466-13, NICITA. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002466-13; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
537.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention

ICTRP:

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
ICTRP			
538.	2004-001810-16	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versus no further therapy after complete surgery, EUCTR2004-001810-16-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001810-16; (14/10/2004); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
539.	2005-003469-18	WHO ICTRP: Toray Industries I: CLINICAL TRIAL NO: EU820UPV01 A RANDOMIZED,	A1 - Patientenpopulation

		DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TRK-820 IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH UREMIC PRURITUS EudraCT No: 2005-003469-18 Short Title: TRK-820 UP 5µg - TRK-820 UP 5µg, EUCTR2005-003469-18-LT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003469-18; (07/09/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	
540.	2005-005107-42	WHO ICTRP: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL ADULTO: A Phase II Multicenter Study on the Treatment of Adult de novo Philadelphia Chromosome Positive Ph Acute Lymphoblastic Leukemia ALL with the Protein Tyrosine Kinase Inhibitor BMS-354825. - GIMEMA Protocol LAL1205, EUCTR2005-005107-42-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005107-42; (23/01/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
541.	2005-005915-13	WHO ICTRP: TauRx Therapeutics PTE Ltd: An Open Pilot Study of Methlythioninium Chloride (MTC) in Frontotemporal Dementia and Related Dementia Syndromes - Pilot Stidy of MTC in FTD and related dementia syndromes, EUCTR2005-005915-13-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005915-13; (10/04/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
542.	2006-002070-21	WHO ICTRP: Novartis Pharma Services AG: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney which has progressed on VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor therapy - NA, EUCTR2006-002070-21-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002070-21; (29/08/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
543.	2006-002384-12	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA™) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI), EUCTR2006-002384-12-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002384-12; (14/09/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

544.	2006-005301-63	WHO ICTRP: University Hospital Vienna: Phase II Trial of Docetaxel in Patients With Metastatic or Inoperable Medullary Thyroid Cancer, EUCTR2006-005301-63-AT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005301-63; (22/12/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
545.	2007-000597-22	WHO ICTRP: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO: A multicenter study to evaluate drug response for the treatment of a white blood cell cancer in early chronic phase, EUCTR2007-000597-22-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000597-22; (09/05/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
546.	2007-002470-59	WHO ICTRP: TauRx Therapeutics Ltd: AN OPEN LABEL CONTINUATION STUDY OF THE EFFECTS OF MTC 30 MG TID AND 60 MG TID IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE - Open Label Study of Methylthioninium Chloride (MTC) in Alzheimer's Disease, EUCTR2007-002470-59-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002470-59; (26/06/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
547.	2007-003089-16	WHO ICTRP: AGO Research GmbH: Phase II trial in platinum-refractory ovarian cancer: a randomized multicenter trial with SU11248 to evaluate dosage, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor monotherapy, EUCTR2007-003089-16-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003089-16; (03/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
548.	2007-005460-28	WHO ICTRP: Novartis Farmacéutica, S.A: Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metastásico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, EUCTR2007-005460-28-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005460-28; (21/05/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
549.	2007-005933-12	WHO ICTRP: Eisai Limited: Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology, EUCTR2007-005933-12-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12; (14/11/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

550.	2008-003290-41	WHO ICTRP: Lung Rx: A Multi-center, open-label, multiple dose, dose finding study exploring the safety and tolerability of Beraprost Sodium Modified Release in PAH patients, EUCTR2008-003290-41-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003290-41; (09/12/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
551.	2008-006833-29	WHO ICTRP: Lung LLC: An Open-Label Extension of BPS-MR-PAH-201 in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients, EUCTR2008-006833-29-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006833-29; (11/12/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
552.	2009-014246-29	WHO ICTRP: Lung Rx: A 12-week, double-blind, international, multicenter, dose-response study of the safety and efficacy of Beraprost Sodium Modified Release (BPS-MR) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), EUCTR2009-014246-29-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014246-29; (06/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
553.	2009-014453-32	WHO ICTRP: Lung LLC: An open-label extension of BPS-MR-PAH-203 in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients, EUCTR2009-014453-32-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014453-32; (09/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
554.	2009-014453-32	WHO ICTRP: Lung LLC Inc: An open-label extension of BPS-MR-PAH-203 in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients, EUCTR2009-014453-32-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014453-32; (09/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
555.	2009-015911-42	WHO ICTRP: Boehringer Ingelheim bv: Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer, EUCTR2009-015911-42-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42; (30/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
556.	2010-023428-26	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: Study to determine if contacting patients with MTC more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment, EUCTR2010-023428-26-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26; (22/11/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

557.	2011-000854-44	WHO ICTRP: Toray Industries Inc: A clinical study for treatment of Crohns Disease with the new drug substance TRK-170. The study consists of two parts and are conducted at servral hopsitals in Europe. Patients in the study may receive placebo (drug with no effect) but either the doctor or the patient will know during the study, EUCTR2011-000854-44-SE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000854-44; (01/03/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
558.	2012-004628-39	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate the safety and tolerability of AZD9291 when given orally to patients with non small cell lung cancer. These patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2012-004628-39-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39; (07/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
559.	2012-004628-39	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate the safety and tolerability of AZD9291 when given orally to patients with non small cell lung cancer. These patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2012-004628-39-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39; (11/12/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
560.	2014-000531-17	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGRf TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2014-000531-17-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17; (24/03/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
561.	2014-000531-17	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGRf TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2014-000531-17-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17; (04/06/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
562.	2014-000594-39	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: AZD9291 versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, EUCTR2014-000594-39-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	A1 - Patientenpopulation

		000594-39; (01/07/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	
563.	2014-001326-15	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
564.	2014-001342-21	WHO ICTRP: Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: A trial to find out if CT327 ointment (a TRK inhibitor) is safe in patients with inherited CYLD defective skin tumours and if the tumours respond to the treatment, EUCTR2014-001342-21-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001342-21; (08/09/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
565.	2014-001983-36	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after treatment with afatinib as first EGFR-targeting agent followed by a platinum-based induction chemotherapy, EUCTR2014-001983-36-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001983-36; (02/03/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
566.	2014-002694-11	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Gefitinib or Erlotinib in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, EUCTR2014-002694-11-HU. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11; (18/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
567.	2015-000307-10	WHO ICTRP: Oslo university hospital: New targeted therapy in relapsed EGFR-mutated lung cancer previously treated with EGFR-inhibitors, EUCTR2015-000307-10-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10; (23/03/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
568.	2015-001123-22	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC), EUCTR2015-001123-22-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22; (04/08/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
569.	2015-002419-14	WHO ICTRP: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI S.R.L. IRCCS: Phase II study of oral PRednisone 5 mg bid plus EVerolimus in	A1 - Patientenpopulation

		patients with metastatic renal cell cancer after failure of vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (PREV study), EUCTR2015-002419-14-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002419-14; (19/09/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	
570.	2015-005079-26	WHO ICTRP: Boehringer Ingelheim International GmbH: ELUXA 2: A study that compares a new substance (BI 1482694) with standard chemotherapy in patients who have a particular type of lung cancer (NSCLC with T790 mutation). Only patients who have already taken another anti-cancer drug (EGFR-TKI) and whose tumor has started growing again despite this treatment can participate, EUCTR2015-005079-26-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26; (04/05/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
571.	2015-005741-31	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Fostering efficacy of anti – PD-1 – treatment: Nivolumab plus radiotherapy in advanced NSCLC, EUCTR2015-005741-31-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005741-31; (18/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
572.	2016-003963-20	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Durvalumab in frail and elder patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma, EUCTR2016-003963-20-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003963-20; (03/01/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
573.	2016-004987-21	WHO ICTRP: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.: The first clinical trial to assess safety and efficacy of ONO-7579 in the patients with solid cancers (with or without a specific genetic marker - NTRK gene fusion), EUCTR2016-004987-21-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004987-21; (05/04/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
574.	2017-004246-20	WHO ICTRP: Loxo Oncology I: A phase 1/2 study of the investigational treatment LOXO-195 in adults and minors that have a previously treated cancer with a change in a gene called NTRK, EUCTR2017-004246-20-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004246-20; (23/01/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
575.	2019-001707-21	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide, EUCTR2019-001707-21-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/	A1 - Patientenpopulation

		search?query=eudract_number:2019-001707-21; (21/08/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	
576.	2019-002192-33	WHO ICTRP: IKF Klinische Krebsforschung GmbH: Thoracic Radiotherapy plus Durvalumab in Elderly and/or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy- Employing optimized (hypofractionated) radiotherapy to foster durvalumab efficacy, EUCTR2019-002192-33-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002192-33; (24/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
577.	2019-002466-13	WHO ICTRP: IKF Klinische Krebsforschung GmbH: Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery, EUCTR2019-002466-13-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002466-13; (25/07/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
578.	2019-003561-17	WHO ICTRP: Toray Industries I: A study to investigate the safety and efficacy of TRK-750 for the treatment of patients with CIPN, EUCTR2019-003561-17-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003561-17; (28/11/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
579.	ACTRN12605000138684	WHO ICTRP: Novartis Australia: Advanced GIST, ACTRN12605000138684. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12605000138684.aspx; (12/08/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
580.	ACTRN12610001073099	WHO ICTRP: Professor John Zalcberg: A Pilot Study of a Steroid Sulphatase Inhibitor (BN83495) in Patients Receiving an Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), ACTRN12610001073099. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12610001073099.aspx; (06/12/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
581.	ACTRN12617000250336	WHO ICTRP: Victoria Unversity: Biofeedback gait training in stroke patients, ACTRN12617000250336. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000250336.aspx; (17/02/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
582.	ACTRN12619001147178	WHO ICTRP: The University of Sydney: Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 6 substudy 14-15: Larotrectinib, ACTRN12619001147178. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001147178.aspx; (16/08/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
583.	ChiCTR1900024461	WHO ICTRP: The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine: External application of Xiaozhenzhiyang decoction for Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-	A1 - Patientenpopulation

		TKIs) Related Facial Rash: A Open-label, Single Arm, Multi-centers Study, ChiCTR1900024461. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=40819; (2019-07-12); aufgerufen am: 09.06.2020	
584.	ChiCTR-INR-17011362	WHO ICTRP: Changxing County Hospital of Chinese Medicine: Clinical effect of bronchial arterial infusion chemotherapy on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in non-small cell lung cancer, ChiCTR-INR-17011362. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=17378; (2017-05-11); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
585.	CTRI/2011/07/001930	WHO ICTRP: AstraZeneca: Study to determine if contacting patients with Medullary Thyroid Cancer (MTC) more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment, CTRI/2011/07/001930. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2777; (29-07-2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
586.	CTRI/2019/10/021543	WHO ICTRP: LV Prasad Eye Institute MTC campus: Comparing single versus combined procedure in pseudoexfoliation glaucoma, CTRI/2019/10/021543. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=36723; (07-10-2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
587.	DRKS00005565	WHO ICTRP: AstraZeneca: European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer, DRKS00005565. URL: http://www.drks.de/DRKS00005565; (19/03/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
588.	DRKS00008026	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Induction Therapy With Gefitinib Followed by Chemotherapy With Docetaxel and Cisplatin and Intercalated Gefitinib in NSCLC Stages II-IIIB With Activating EGFR Mutation - A Single Arm Phase II Trial, DRKS00008026. URL: http://www.drks.de/DRKS00008026; (29/05/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
589.	DRKS00008465	WHO ICTRP: AstraZeneca: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3),	A1 - Patientenpopulation

		DRKS00008465. URL: http://www.drks.de/DRKS00008465; (16/09/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
590.	DRKS00010126	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients, DRKS00010126. URL: http://www.drks.de/DRKS00010126; (06/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
591.	DRKS00012552	WHO ICTRP: Institut für Medizinsoziologie VuR: Patient involvement in multidisciplinary tumor conferences in breast cancer care – an exploratory study, DRKS00012552. URL: http://www.drks.de/DRKS00012552; (04/05/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
592.	ISRCTN10978180	WHO ICTRP: NHS Greater Glasgow and Clyde: A Phase 1b/IIa trial to explore the combination of a new drug, PLX-7486, with gemcitabine in patients with advanced cancer (part 1b) and with advanced pancreatic ductal cancer and cancer-related pain (Part IIa), ISRCTN10978180. URL: http://isrctn.com/ISRCTN10978180; (01/02/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
593.	ISRCTN12961998	WHO ICTRP: University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust: A Dehydroepiandrosterone and Pharmacokinetics in Trauma study (ADaPT), ISRCTN12961998. URL: http://isrctn.com/ISRCTN12961998; (04/06/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
594.	ISRCTN32435732	WHO ICTRP: University of Aberdeen: TRANSlational Cancer Oesophagus Gefitinib study (TRANS-COG), ISRCTN32435732. URL: http://isrctn.com/ISRCTN32435732; (05/03/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
595.	ISRCTN75715723	WHO ICTRP: Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: Tropomyosin receptor kinase antagonism in cylindromatosis, ISRCTN75715723. URL: http://isrctn.com/ISRCTN75715723; (22/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
596.	JPRN-JapicCTI-090874	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: A Phase 2 Study of TRK-130 in Patients With Overactive Bladder, JPRN-JapicCTI-090874. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090874; (04/09/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
597.	JPRN-JapicCTI-101253	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: A Phase 2 Study of TRK-130 in Patients With Overactive Bladder, JPRN-JapicCTI-101253. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101253; (23/08/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
598.	JPRN-JapicCTI-101298	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: Confirmatory study of TRK-820 Soft Capsules, JPRN-JapicCTI-101298. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/	A2 - Intervention

		showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101298; (04/10/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	
599.	JPRN-JapicCTI-101299	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: Long-term Administration Study of TRK-820 Soft Capsules, JPRN-JapicCTI-101299. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101299; (04/10/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
600.	JPRN-JapicCTI-121923	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: Pharmacokinetic study of TRK-820 - Pharmacokinetic study among TRK-820 tablets and TRK-820 soft capsules.-, JPRN-JapicCTI-121923. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121923; (02.04.2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
601.	JPRN-JapicCTI-142565	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: A General Clinical Pharmacological Study of TRK-820 Soft Capsules - Refractory Pruritus in Patients on Peritoneal Dialysis-, JPRN-JapicCTI-142565. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142565; (02.04.2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
602.	JPRN-JapicCTI-142652	WHO ICTRP: AstraZeneca: AURA3, JPRN-JapicCTI-142652. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142652; (10/09/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
603.	JPRN-JapicCTI-152969	WHO ICTRP: AstraZeneca: FLAURA, JPRN-JapicCTI-152969. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152969; (24/07/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
604.	JPRN-JapicCTI-152990	WHO ICTRP: AstraZeneca: CAURAL, JPRN-JapicCTI-152990. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152990; (14/08/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
605.	JPRN-JapicCTI-153111	WHO ICTRP: DAIICHI SANKYO CO. L: Phase 1 study of DS-6051b, JPRN-JapicCTI-153111. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153111; (25/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
606.	JPRN-jRCTs071180062	WHO ICTRP: Okamoto Isamu: LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial), JPRN-jRCTs071180062. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071180062; (19/03/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
607.	JPRN-UMIN000001807	WHO ICTRP: KAKEN PHARMACEUTICAL CO. L: Efficacy and Safty of Long Acting Beraprost (TRK-100STP) for Lumbar Spinal Canal Stenosis with Intermittent Claudication :A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, JPRN-UMIN000001807. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002170; (30/03/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

608.	JPRN-UMIN000005575	WHO ICTRP: KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD: Efficacy and Safty of Long Acting Beraprost (TRK-100STP) for Lumbar Spinal Canal Stenosis with Intermittent Claudication :A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, JPRN-UMIN000005575. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006535; (10/05/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
609.	JPRN-UMIN000006976	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu J: Randomized phase II trial evaluating epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) plus chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with previously treated EGFR-TKI, JPRN-UMIN000006976. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008229; (28/12/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
610.	JPRN-UMIN000008860	WHO ICTRP: Chiba Kaihin Municipal Hospital: Evaluation of 99mTc-DMSA static renal scintigraphy in acute period of first upper urinary tract infection, JPRN-UMIN000008860. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010403; (06/09/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
611.	JPRN-UMIN000010940	WHO ICTRP: Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa: The comparison of azilsartan and amlodipine for treatment of VEGF receptor-tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension in advanced kidney cancer patients, JPRN-UMIN000010940. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012806; (12/06/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
612.	JPRN-UMIN000011538	WHO ICTRP: Department of Neurosurgery TUGSoM: Convection-enhanced delivery of Nimustine Hydrochloride combined with oral Temozolomide after surgical resection of recurrent malignant gliomas at first recurrence / Phase I/II study, JPRN-UMIN000011538. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000013493; (20/08/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
613.	JPRN-UMIN000015569	WHO ICTRP: Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy,Fujita Health University School of Medicine: A prospective observational study of temporal change in pulmonary function during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment in patients with non-small cell lung carcinoma, JPRN-UMIN000015569. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018052; (01/11/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

614.	JPRN-UMIN000022076	WHO ICTRP: Clinical trial coordinating committee for WJOG8815L investigator-initiated multicenter clinical trial: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L), JPRN-UMIN000022076. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025424; (26/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
615.	JPRN-UMIN000023853	WHO ICTRP: Osaka University, Graduate school of Medicine, Respiratory medicine, Allergy and Rheumatic Disease: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI, JPRN-UMIN000023853. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027483; (01/09/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
616.	JPRN-UMIN000024438	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu /North East Japan Study Group: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose TUmours Harbour a T790M MutatIon Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene, JPRN-UMIN000024438. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028092; (17/10/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
617.	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 am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
618.	KCT0000507	WHO ICTRP: Parexel: TRK-100STP Phase IIb/III Clinical Study Protocol?Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis)?, KCT0000507. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=2327; (2012-08-21); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

619.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
620.	NCT00001871	WHO ICTRP: National Heart, Lung, and Blood Institute: Study of Muscle Abnormalities in Patients With Specific Genetic Mutations, NCT00001871. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001871; (03/11/1999); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
621.	NCT00004048	WHO ICTRP: Garden State Cancer Center at the Center for Molecular Medicine and Immunology: Radioimmunotherapy With or Without Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Thyroid Cancer, NCT00004048. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004048; (10/12/1999); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
622.	NCT00009906	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Comparison of Two Different Doses of STI571 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00009906. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00009906; (02/02/2001); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
623.	NCT00028002	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib Mesylate in Treating Patients With Primary or Recurrent Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00028002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00028002; (07/12/2001); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
624.	NCT00034333	WHO ICTRP: FeRx: Safety and Efficacy of Doxorubicin Adsorbed to Magnetic Beads Vs. IV Doxorubicin in Treating Liver Cancer, NCT00034333. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00034333; (25/04/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
625.	NCT00040781	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Gefitinib in Treating Children With Refractory Solid Tumors, NCT00040781. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00040781; (08/07/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
626.	NCT00041808	WHO ICTRP: FeRx: Magnetic-Targeted Doxorubicin in Treating Patients With Cancer Metastatic to the Liver, NCT00041808. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00041808; (17/07/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
627.	NCT00047346	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Erlotinib in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer and Liver Dysfunction, NCT00047346. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00047346; (03/10/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

628.	NCT00047788	WHO ICTRP: Genzyme, a Sanofi Company: Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer, NCT00047788. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047788; (18/10/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
629.	NCT00049283	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer, NCT00049283. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00049283; (12/11/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
630.	NCT00052208	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme, NCT00052208. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00052208; (24/01/2003); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
631.	NCT00054951	WHO ICTRP: FeRx: Safety and Efficacy of Doxorubicin Adsorbed to Magnetic Beads, NCT00054951. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00054951; (13/02/2003); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
632.	NCT00072475	WHO ICTRP: Alliance for Clinical Trials in Oncology: Vatalanib in Treating Patients With Primary or Secondary Myelodysplastic Syndromes, NCT00072475. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00072475; (04/11/2003); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
633.	NCT00185588	WHO ICTRP: George Albert Fisher: Phase 1-2 Vatalanib and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer, NCT00185588. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00185588; (12/09/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
634.	NCT00227773	WHO ICTRP: Eastern Cooperative Oncology Group: Vatalanib and Octreotide in Treating Patients With Progressive Neuroendocrine Tumors, NCT00227773. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00227773; (26/09/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
635.	NCT00249756	WHO ICTRP: National Development and Research Institutes I: Re-Entry MTC for Offenders With MICA Disorders, NCT00249756. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00249756; (03/11/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
636.	NCT00258297	WHO ICTRP: University of Rochester: Gefitinib in Treating Patients With Stage I, Stage II, or Stage III Esophageal Cancer That Can Be Removed By Surgery, NCT00258297. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00258297; (22/11/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
637.	NCT00268255	WHO ICTRP: Barbara Ann Karmanos Cancer Institute: Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Inoperable Stage I or Stage II Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00268255. URL: http://clinicaltrials.gov/	A1 - Patientenpopulation

		show/NCT00268255; (20/12/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	
638.	NCT00310089	WHO ICTRP: National Cancer Institute: AZD2171 and Combination Chemotherapy in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer, NCT00310089. URL: http:// clinicaltrials.gov/show/NCT00310089; (29/03/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
639.	NCT00390364	WHO ICTRP: Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center: Everolimus in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer That Did Not Respond to Previous Therapy, NCT00390364. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT00390364; (18/10/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
640.	NCT00391989	WHO ICTRP: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto: Treatment of Adult Ph+ LAL With BMS-354825, NCT00391989. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00391989; (24/10/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
641.	NCT00450879	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Newly Diagnosed or Locally and/or Regionally Recurrent Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery, NCT00450879. URL: http:// clinicaltrials.gov/show/NCT00450879; (20/03/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
642.	NCT00467506	WHO ICTRP: Nantes University Hospital: Phase II Two-step Radioimmunotherapy Clinical Study in Medullary Thyroid Carcinoma, NCT00467506. URL: http://clinicaltrials.gov/ show/NCT00467506; (27/04/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
643.	NCT00471536	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer, NCT00471536. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00471536; (08/05/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
644.	NCT00502307	WHO ICTRP: AVEO Pharmaceuticals I: A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma, NCT00502307. URL: http://clinicaltrials.gov/ show/NCT00502307; (16/07/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
645.	NCT00504205	WHO ICTRP: Astex Pharmaceuticals: MP470 in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumor or Lymphoma, NCT00504205. URL: http://clinicaltrials.gov/ show/NCT00504205; (17/07/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
646.	NCT00511303	WHO ICTRP: University of Bologna: Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor (STI571) for Treatment of Patients With Ph+ Chronic Myeloid Leukemia, NCT00511303. URL: http://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT00511303; (02/08/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	
647.	NCT00514969	WHO ICTRP: University of Bologna: Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor (STI571) for Treatment of Patients With Ph+ Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated and Blastic Phase, NCT00514969. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00514969; (09/08/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
648.	NCT00543049	WHO ICTRP: AGO Study Group: Randomized Multicenter Trial With SU11248 Evaluating Dosage,Tolerability,Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00543049. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00543049; (10/10/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
649.	NCT00588445	WHO ICTRP: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Phase II Trial to Correlate Radiographic Response Induced By Gefitinib With Mutations in the Protein-Tyrosine Kinase Domain of the EGF Receptor Gene, NCT00588445. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00588445; (26/12/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
650.	NCT00638495	WHO ICTRP: Toray Industries I: Phase II Study of TRK-820 Soft Capsules — Intractable Pruritus in Patients With Chronic Liver Disease —, NCT00638495. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638495; (12/03/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
651.	NCT00655252	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Are Intolerant of or Who Have Failed Despite Prior Vascular Endothelial Growth Factor Therapy, NCT00655252. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655252; (07/04/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
652.	NCT00655655	WHO ICTRP: Mayo Clinic: Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, NCT00655655. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655655; (09/04/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
653.	NCT00677378	WHO ICTRP: Medical College of Wisconsin: Transient Receptor Potential Vanilloid One (TRPV1) Receptor Expression in Children With Retrosternal Pain, NCT00677378. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00677378; (09/05/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
654.	NCT00685828	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00685828. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00685828; (22/05/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
655.	NCT00691535	WHO ICTRP: Stanford University: Genetics of Symptomatology and Treatment Response in	A1 - Patientenpopulation

		Psychotic Major Depression, NCT00691535. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00691535; (03/06/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	
656.	NCT00704730	WHO ICTRP: Exelixis: Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer, NCT00704730. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730; (23/06/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
657.	NCT00719758	WHO ICTRP: Astellas Pharma Inc: Drug-Drug Interaction Study of TRK-100STP, NCT00719758. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00719758; (18/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
658.	NCT00720304	WHO ICTRP: Case Comprehensive Cancer Center: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Stage III or Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, NCT00720304. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00720304; (19/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
659.	NCT00727233	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Sorafenib to Treat Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas, NCT00727233. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00727233; (31/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
660.	NCT00744081	WHO ICTRP: Johann Wolfgang Goethe University Hospitals: Imatinib + MTC in Relapsed / Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML), NCT00744081. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744081; (28/08/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
661.	NCT00784303	WHO ICTRP: Eisai Inc.: Evaluating the Safety and Efficacy of Oral Lenvatinib in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology, NCT00784303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00784303; (30/10/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
662.	NCT00917384	WHO ICTRP: Eli Lilly and Company: Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma, NCT00917384. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00917384; (08/06/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
663.	NCT00922584	WHO ICTRP: Chinese Society of Lung Cancer: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00922584. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922584; (09/06/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
664.	NCT00923247	WHO ICTRP: National Cancer Institute: A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome	A1 - Patientenpopulation

		Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC), NCT00923247. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00923247; (17/06/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	
665.	NCT00947635	WHO ICTRP: University of Alberta: Cholesterol and Fatty Acid Synthesis in Islet and Liver Transplant Patients and Effect of Dietary Intervention, NCT00947635. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00947635; (22/07/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
666.	NCT01021449	WHO ICTRP: Chang Gung Memorial Hospital: Epigenetic Regulation of BDNF in Schizophrenia, NCT01021449. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01021449; (25/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
667.	NCT01043796	WHO ICTRP: Centers for Disease Control and Prevention: Evaluation of Insecticide Treated Nets and Wall Liners for the Prevention of Malaria, NCT01043796. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043796; (06/01/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
668.	NCT01090037	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-100STP Clinical Study - Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT01090037. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090037; (08/03/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
669.	NCT01167972	WHO ICTRP: AstraZeneca: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma, NCT01167972. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01167972; (20/07/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
670.	NCT01204723	WHO ICTRP: University of Virginia: Medications Development for the Treatment of Cannabis Related Disorders, NCT01204723. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01204723; (14/09/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
671.	NCT01248650	WHO ICTRP: SK Chemicals Co.,Ltd.: Safety Study of TRK-820 for Patient With Hemodialysis, NCT01248650. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01248650; (23/11/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
672.	NCT01298323	WHO ICTRP: Genzyme, a Sanofi Company: Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment, NCT01298323. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01298323; (16/02/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

673.	NCT01345799	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study of TRK-170 for the Treatment of Crohn's Disease, NCT01345799. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01345799; (28/04/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
674.	NCT01380782	WHO ICTRP: Patrick Y. Wen, MD: BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas, NCT01380782. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01380782; (21/06/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
675.	NCT01423435	WHO ICTRP: Astellas Pharma Inc: Study to Compare Pharmacokinetic Profiles of TRK-100STP in Japanese, Chinese, and South Korean Non-elderly Healthy Adult Males, NCT01423435. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01423435; (24/08/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
676.	NCT01424878	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Study of Molecular Pathways in Medullary Thyroid Carcinoma and Correlation of Molecular Data With Clinical Behavior of the MTC in Individuals Patients, NCT01424878. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01424878; (26/08/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
677.	NCT01443429	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Pharmacokinetic Study of TRK-100STP in Japanese Patients With Renal Impairment, NCT01443429. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443429; (25/09/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
678.	NCT01445080	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Sorafenib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia, NCT01445080. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445080; (30/09/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
679.	NCT01468324	WHO ICTRP: National Cancer Institute: AZD7451 for Recurrent Gliomas, NCT01468324. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01468324; (05/11/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
680.	NCT01502410	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer, NCT01502410. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502410; (29/12/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
681.	NCT01511393	WHO ICTRP: United BioSource, LLC: An Active Surveillance Program for Cases of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC), NCT01511393. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511393; (30/11/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
682.	NCT01513161	WHO ICTRP: SK Chemicals Co.,Ltd.: Efficacy and Safety Study of TRK-820 to Treat	A1 - Patientenpopulation

		Conventional-treatment-resistant Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis, NCT01513161. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513161; (23/11/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	
683.	NCT01535391	WHO ICTRP: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto: Nilotinib in PH+, BCR-, ABL+ CML Patients, NCT01535391. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01535391; (09/02/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
684.	NCT01573702	WHO ICTRP: UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), NCT01573702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573702; (05/04/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
685.	NCT01629433	WHO ICTRP: University Of Perugia: Onabotulinumtoxina Intradetrusorial Injections and NGF Expression, NCT01629433. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01629433; (20/06/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
686.	NCT01639508	WHO ICTRP: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Cabozantinib in Patients With RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Those With Other Genotypes: ROS1 or NTRK Fusions or Increased MET or AXL Activity, NCT01639508. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639508; (10/07/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
687.	NCT01697163	WHO ICTRP: Severance Hospital: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors, NCT01697163. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697163; (12/09/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
688.	NCT01721252	WHO ICTRP: ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group: Tarceva. ICORG 08-41, NCT01721252. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01721252; (24/10/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
689.	NCT01738139	WHO ICTRP: M.D. Anderson Cancer Center: Ipilimumab and Imatinib Mesylate in Advanced Cancer, NCT01738139. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738139; (28/11/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
690.	NCT01788982	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer, NCT01788982. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01788982; (08/02/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
691.	NCT01802632	WHO ICTRP: AstraZeneca: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study, NCT01802632. URL: https://clinicaltrials.gov/	A1 - Patientenpopulation

		show/NCT01802632; (25/02/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	
692.	NCT01804530	WHO ICTRP: Plexxikon: Phase 1 Study of PLX7486 as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01804530. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804530; (01/03/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
693.	NCT01831726	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: Dovitinib for Patients With Tumor Pathway Activations Inhibited by Dovitinib, NCT01831726. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01831726; (11/04/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
694.	NCT01851096	WHO ICTRP: Esanex Inc.: Safety and Pharmacology Study of SNX-5422 in Subjects With Resistant Lung Adenocarcinoma, NCT01851096. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01851096; (04/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
695.	NCT01856920	WHO ICTRP: NantCell I: QUILT-3.006 for Recurrent Medullary Thyroid Cancer, NCT01856920. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856920; (08/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
696.	NCT01874873	WHO ICTRP: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Phase II Study of Anlotinib in MTC Patients, NCT01874873. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01874873; (30/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
697.	NCT01878357	WHO ICTRP: Indonesia University: Surveillance and Treatment With Dihydroartemisinin-piperaquine Plus Primaquine, NCT01878357. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01878357; (04/06/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
698.	NCT01945762	WHO ICTRP: Genzyme, a Sanofi Company: Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET -/+ Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer, NCT01945762. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945762; (10/09/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
699.	NCT02039362	WHO ICTRP: Hopital Lariboisière: Prevention of Hepatitis B Virus Vertical Transmission by Serovaccination and Tenofovir During Pregnancy, NCT02039362. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039362; (16/01/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
700.	NCT02071940	WHO ICTRP: Christie Hospital NHS Foundation Trust: PLX3397 KIT in Acral aNd mucOsal Melanoma, NCT02071940. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02071940; (08/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
701.	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	A5 - Studientyp

		Molecular Alterations, NCT02097810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810; (21/03/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	
702.	NCT02122913	WHO ICTRP: Bayer: A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer, NCT02122913. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT02122913; (16/04/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
703.	NCT02138279	WHO ICTRP: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of Non-contact Tonometers for Intraocular Pressure and Corneal Cell Thickness Measurements, NCT02138279. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02138279; (23/04/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
704.	NCT02151981	WHO ICTRP: AstraZeneca: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02151981. URL: https: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02151981; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
705.	NCT02164838	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Axitinib in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors, NCT02164838. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164838; (11/06/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
706.	NCT02228369	WHO ICTRP: AstraZeneca: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02228369. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02228369; (20/08/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
707.	NCT02228811	WHO ICTRP: Deciphera Pharmaceuticals LLC: A Study of DCC-2701 in Participants With Advanced Solid Tumors, NCT02228811. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228811; (27/08/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
708.	NCT02274337	WHO ICTRP: Sun Yat-sen University: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02274337. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02274337; (19/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
709.	NCT02279433	WHO ICTRP: AnHeart Therapeutics Inc.: A First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DS-6051b, NCT02279433. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT02279433; (15/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
710.	NCT02308007	WHO ICTRP: Curatek Pharmaceuticals, LLC: Multi-Center Study of New Medications to Treat Vaginal Infections, NCT02308007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308007; (01/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

711.	NCT02308033	WHO ICTRP: Curatek Pharmaceuticals, LLC: Multi-Center Study of New Medications to Treat Vaginal Infections, NCT02308033. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308033; (01/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
712.	NCT02308046	WHO ICTRP: Curatek Pharmaceuticals, LLC: Multi-Center Study of New Medications to Treat Vaginal Infections, NCT02308046. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308046; (01/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
713.	NCT02326285	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIB, NCT02326285. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326285; (18/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
714.	NCT02350361	WHO ICTRP: Peking University Third Hospital: Endostar Combination With Chemotherapy and EGFR-TKI in Lung Cancer Rechallenging Treatment After Acquired Resistance, NCT02350361. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02350361; (12/01/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
715.	NCT02418234	WHO ICTRP: First People's Hospital of Hangzhou: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure, NCT02418234. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418234; (03/04/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
716.	NCT02432898	WHO ICTRP: Topcon Medical Systems I: Non-Invasive Imaging of the Human Eye, NCT02432898. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02432898; (20/11/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
717.	NCT02442349	WHO ICTRP: AstraZeneca: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific, NCT02442349. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349; (11/05/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
718.	NCT02454933	WHO ICTRP: AstraZeneca: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours, NCT02454933. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933; (14/05/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
719.	NCT02479490	WHO ICTRP: Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori: PRednisone Plus EVerolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer After Failure of VEGFR - TKI, NCT02479490. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479490; (19/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
720.	NCT02480751	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-100STP PhaseII Clinical Study -Chronic Renal Failure	A1 - Patientenpopulation

		(Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT02480751. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480751; (21/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	
721.	NCT02485652	WHO ICTRP: Hanmi Pharmaceutical Company Limited: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of =2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung, NCT02485652. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485652; (22/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
722.	NCT02488694	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer, NCT02488694. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488694; (30/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
723.	NCT02558348	WHO ICTRP: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of AL3818 in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian or Cervical Cancer (AL3818-US-001), NCT02558348. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558348; (26/09/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
724.	NCT02564380	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC), NCT02564380. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564380; (10/09/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
725.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
726.	NCT02576431	WHO ICTRP: Bayer: A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors, NCT02576431. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576431; (12/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
727.	NCT02584478	WHO ICTRP: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of Adding AL3818 to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian, Fallopian, Primary Peritoneal or Cervical Carcinoma (AL3818-US-002), NCT02584478. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584478; (28/08/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
728.	NCT02584647	WHO ICTRP: Gulam Manji: PLX3397 Plus Sirolimus in Unresectable Sarcoma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors, NCT02584647. URL: https://clinicaltrials.gov/	A1 - Patientenpopulation

		show/NCT02584647; (21/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	
729.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
730.	NCT02593162	WHO ICTRP: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, Ribavirin and TD-6450 in Participants With Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection, NCT02593162. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02593162; (29/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
731.	NCT02595840	WHO ICTRP: Universität Duisburg-Essen: Biomarker Study Accompanying the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE), NCT02595840. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02595840; (23/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
732.	NCT02614495	WHO ICTRP: Hutchison Medipharma Limited: Study of Sulfatinib in Treating Advanced Medullary Thyroid Carcinoma and Iodine-refractory Differentiated Thyroid Carcinoma, NCT02614495. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614495; (24/11/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
733.	NCT02622581	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients, NCT02622581. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622581; (02/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
734.	NCT02624570	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy, NCT02624570. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624570; (03/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
735.	NCT02637687	WHO ICTRP: Bayer: A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children, NCT02637687. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637687; (10/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
736.	NCT02701374	WHO ICTRP: Toray Industries I: Efficacy and Safety of TRK-700 in Patient With Post-Herpetic Neuralgia, NCT02701374. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701374; (26/02/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
737.	NCT02716428	WHO ICTRP: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, TD-6450 and Other Antivirals in Participants With Genotype 1b Hepatitis C Virus Infection, NCT02716428. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT02716428; (09/03/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
738.	NCT02727283	WHO ICTRP: GlaxoSmithKline: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Cohort, Dose Escalation Study in Normal Healthy Volunteers, NCT02727283. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727283; (14/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
739.	NCT02738983	WHO ICTRP: Hangzhou Cancer Hospital: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC, NCT02738983. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738983; (04/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
740.	NCT02740894	WHO ICTRP: Taipei Veterans General Hospital T: Can Epidermal Growth Factor Receptor Improve the Postoperative Survivorship for Inoperable Non-small Cell Lung Cancer With Spinal Metastasis ?, NCT02740894. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740894; (05/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
741.	NCT02755337	WHO ICTRP: Dr. Soetomo General Hospital: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, NCT02755337. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755337; (25/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
742.	NCT02777567	WHO ICTRP: AstraZeneca: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy), NCT02777567. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567; (13/05/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
743.	NCT02798991	WHO ICTRP: GlaxoSmithKline: A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind, Repeat Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Gastrointestinal Transit Time and Pharmacodynamic Biomarkers of GSK3179106 in Normal Subjects, NCT02798991. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02798991; (09/06/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
744.	NCT02830906	WHO ICTRP: Thammasat University: Effect of Ramosetron in Prevention of Intrathecal Morphine Induced Nausea and Vomiting, NCT02830906. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02830906; (06/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
745.	NCT02832856	WHO ICTRP: Mathematica Policy Research I: Testing the Effectiveness of the Full and Abridged Relationship Smarts Curriculum for 9th Grade Students, NCT02832856. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02832856; (08/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
746.	NCT02920996	WHO ICTRP: Dana-Farber Cancer Institute: Merestinib In Non-Small Cell Lung Cancer And Solid Tumors, NCT02920996. URL: https://	A2 - Intervention

		clinicaltrials.gov/show/NCT02920996; (29/09/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
747.	NCT02973763	WHO ICTRP: Allist Pharmaceuticals I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02973763. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02973763; (21/11/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
748.	NCT02978859	WHO ICTRP: Matthew Ingham: Sitravatinib in Advanced Liposarcoma and Other Soft Tissue Sarcomas, NCT02978859. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978859; (29/11/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
749.	NCT02990481	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT02990481. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990481; (29/11/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
750.	NCT03002233	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-820 Study in Subjects on Hemodialysis With or Without Uremic Pruritus, NCT03002233. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03002233; (13/12/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
751.	NCT03008109	WHO ICTRP: Zaiwen Fan: Endostar Plus EGFR-TKI(Epidermal Growth Factor Receptor—Tyrosine-Kinase Inhibitor) as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC, NCT03008109. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008109; (29/12/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
752.	NCT03025360	WHO ICTRP: Bayer: Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03025360. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025360; (16/01/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
753.	NCT03043248	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-700 Drug-Drug Interaction Study With Digoxin and Midazolam, NCT03043248. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043248; (02/02/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
754.	NCT03044626	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Fostering Efficacy of Anti - PD-1 - Treatment: Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced NSCLC, NCT03044626. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044626; (05/01/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
755.	NCT03050437	WHO ICTRP: Samsung Medical Center: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI, NCT03050437. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050437; (22/09/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
756.	NCT03066661	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche: Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions,	A5 - Studientyp

		NCT03066661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661; (23/02/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	
757.	NCT03072160	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer, NCT03072160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03072160; (03/03/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
758.	NCT03093116	WHO ICTRP: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements, NCT03093116. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093116; (06/03/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
759.	NCT03154086	WHO ICTRP: GlaxoSmithKline: A Phase 1, First Time in Human (FTIH) Study to Evaluate GSK3352589, a REarranged During Transfection (RET) Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Healthy Volunteers, NCT03154086. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154086; (12/05/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
760.	NCT03182257	WHO ICTRP: Ono Pharmaceutical Co. Ltd: Study of ONO-7579 in Patients With Advanced Solid Tumors/ NTRK Gene Fusion Positive Advanced Solid Tumors, NCT03182257. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03182257; (19/05/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
761.	NCT03188926	WHO ICTRP: Istituto Ortopedico Rizzoli: Surgical Treatment of Long Bone Metastases, NCT03188926. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188926; (09/06/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
762.	NCT03206931	WHO ICTRP: Bayer: Expanded Access to Provide Selitrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03206931. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206931; (29/06/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
763.	NCT03213704	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial), NCT03213704. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213704; (10/07/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
764.	NCT03246659	WHO ICTRP: Paola Anna Erba: Radiolabelled CCK-2/Gastrin Receptor Analogue for Personalized Theranostic Strategy in Advanced MTC, NCT03246659. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246659; (28/07/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
765.	NCT03309462	WHO ICTRP: Shanghai Chest Hospital: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced	A1 - Patientenpopulation

		NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy, NCT03309462. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03309462; (10/10/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	
766.	NCT03345810	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION), NCT03345810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345810; (14/11/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
767.	NCT03346330	WHO ICTRP: Toray Industries I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), Food-effect of TRK-750, NCT03346330. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03346330; (08/11/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
768.	NCT03375437	WHO ICTRP: Centre Leon Berard: RNASARC - Molecular Screening Program of Soft Tissue Sarcomas With Complex Genomic Profile to Detect NTRK1/2/3, ROS1 or ALK Gene Fusions, NCT03375437. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375437; (04/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
769.	NCT03382418	WHO ICTRP: National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Evaluating the Safety and Immunogenicity of an HIV Vaccine (gp145 C.6980) in Healthy, HIV-Uninfected Adults in the United States, NCT03382418. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03382418; (11/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
770.	NCT03389815	WHO ICTRP: Qilu Pharmaceutical Co. L: A Study Evaluates the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of WX-0593 in Advanced Solid Tumor Patients, NCT03389815. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389815; (06/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
771.	NCT03425136	WHO ICTRP: University of Washington: Systems Analysis and Improvement Approach for Prevention of MTC HIV Transmission, NCT03425136. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425136; (26/01/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
772.	NCT03428022	WHO ICTRP: Shenzhen People's Hospital: Apatinib Combined With EGFR-TKI for Advanced Slow-progressed EGFR-TKI Resistant NSCLC, NCT03428022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428022; (15/01/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
773.	NCT03439774	WHO ICTRP: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of the Topcon Tonometers CT-800 and TRK-2P and the Haag-Streit Goldmann Manual Tonometer and Topcon SP-1P, NCT03439774. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439774; (08/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
774.	NCT03452150	WHO ICTRP: InventisBio Inc.: D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study,	A1 - Patientenpopulation

		NCT03452150. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03452150; (13/02/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	
775.	NCT03502850	WHO ICTRP: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of ASK120067 in Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer, NCT03502850. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502850; (10/04/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
776.	NCT03516214	WHO ICTRP: University of Cologne: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations, NCT03516214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516214; (29/03/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
777.	NCT03532698	WHO ICTRP: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03532698. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698; (24/04/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
778.	NCT03556228	WHO ICTRP: VM Oncology, LLC: Oral TrkA Inhibitor VMD-928 for Treatment of Advanced Adult Solid Tumors or Lymphoma, NCT03556228. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556228; (29/04/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
779.	NCT03727802	WHO ICTRP: Toray Industries I: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of TRK-250 for Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, NCT03727802. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727802; (24/10/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
780.	NCT03727867	WHO ICTRP: Haihua Yang: Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Early Stereotactic Body Radiation Therapy to the Primary Tumor in Advanced Non-small Cell Lung Cancer, NCT03727867. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727867; (27/10/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
781.	NCT03780517	WHO ICTRP: Boston Pharmaceuticals: Safety, Efficacy, and Tolerability of BOS172738 in Patients With Advanced Rearranged During Transfection (RET) Gene-Altered Tumors, NCT03780517. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03780517; (12/12/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
782.	NCT03802240	WHO ICTRP: Innovent Biologics Co. Ltd.: Sintilimab ± IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed + Cisplatin) for EGFRm + Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous NSCLC Patients After EGFR-TKI Treatment Failure,	A1 - Patientenpopulation

		NCT03802240. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03802240; (07/01/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	
783.	NCT03834961	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia, NCT03834961. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834961; (22/01/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
784.	NCT03838692	WHO ICTRP: Antonio Fojo: Ponatinib in Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer, NCT03838692. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838692; (11/02/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
785.	NCT03862547	WHO ICTRP: University Of Perugia: NGF, TrKA,p75NTR in Men With ED and Diabetes With or Without MS, NCT03862547. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03862547; (14/02/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
786.	NCT03872947	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT03872947. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872947; (07/03/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
787.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
788.	NCT04007835	WHO ICTRP: Guangdong Association of Clinical Trials: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Treating Advanced NSCLC Patients With Acquired Resistance to EGFR-TKI, NCT04007835. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007835; (25/06/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
789.	NCT04010240	WHO ICTRP: Institut Bergonié: A Retrospective Study to Determine the Incidence of NTRK Fusions. NTRK Study, NCT04010240. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010240; (03/07/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
790.	NCT04018183	WHO ICTRP: National Taiwan University Hospital: The Role of Protein Tyrosine Kinase 7 (PTK7) in Non-small Cell Lung Cancer, NCT04018183. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04018183; (16/05/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
791.	NCT04094610	WHO ICTRP: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations, NCT04094610. URL:	A2 - Intervention

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094610; (12/09/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	
792.	NCT04130425	WHO ICTRP: Mayo Clinic: A Comparison Study of Three Standard Elbow Wrist Hand Orthoses to Limit Forearm Rotation, NCT04130425. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04130425; (13/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
793.	NCT04142437	WHO ICTRP: Bayer: Study to Learn More About the Safety and Effectiveness of the Drug VITRAKVI During Routine Use in Patients With TRK Fusion Cancer Which is Locally Advanced or Spread From the Place Where it Started to Other Places in the Body, NCT04142437. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04142437; (17/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
794.	NCT04151342	WHO ICTRP: University Health Network, Toronto: CAnadian CAncers With Rare Molecular Alterations (CARMA) - Basket Real-world Observational Study (BROS), NCT04151342. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04151342; (29/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
795.	NCT04179656	WHO ICTRP: Tianjin Medical University Second Hospital: The Basket Study of Pyrotinib Maleate for HER2-Postive Solid Tumor, NCT04179656. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179656; (25/11/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
796.	NCT04204928	WHO ICTRP: Blueprint Medicines Corporation: Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC, NCT04204928. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204928; (17/12/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
797.	NCT04221529	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide, NCT04221529. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221529; (12/09/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
798.	NCT04275960	WHO ICTRP: Bayer: Study in Healthy Adult Male Participants to Gather Information How the Human Body Absorbs, Distributes and Excretes the Study Drug Selitrectinib Including the Effect of the Interaction of Food With the Study Drug on the Human Body, NCT04275960. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04275960; (18/02/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
799.	NCT04282590	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of TRK-750 for the Treatment of Patients With CIPN (Chopin Study), NCT04282590. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT04282590; (17/02/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	
800.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
801.	NCT04351256	WHO ICTRP: Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest: Thoracic Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly and/or Frail NSCLC Stage III Patients Unfit for Chemotherapy, NCT04351256. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351256; (29/02/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
802.	NCT04396951	WHO ICTRP: University Rovira i Virgili: Optimal Heating Temperature in Major Burns Patients, NCT04396951. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04396951; (06/05/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
803.	NL8111	WHO ICTRP: University Medical Center Groningen: ML41176 Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease, NL8111. URL: https://trialregister.nl/trial/8111; (24/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
804.	PER-108-06	WHO ICTRP: ASTRAZENECA - PERU,: ZD6474 (ZACTIMA™) Phase III Study in EGFR Failures, PER-108-06. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=108-06; (18/01/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
805.	TCTR20180314001	WHO ICTRP: Faculty of Medicine CU: Detection of global methylation and histone acetylation in aggressive variants of thyroid carcinoma by immunohistochemical analysis, TCTR20180314001. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=3348; (13/03/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

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

Clinicaltrials.gov:

#	Register-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT00001509	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: A Phase II Trial of All-Trans-Retinoic Acid in Combination With Interferon-Alpha 2a in Children With Recurrent Neuroblastoma or Wilms' Tumor, NCT00001509, 960117|96-C-0117. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00001509. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
2.	NCT00009906	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |Eastern Cooperative Oncology Group|Southwest Oncology Group|NCIC Clinical Trials Group: Comparison of Two Different Doses of STI571 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00009906, NCI-2012-02372|S0033|INT-S0033|CDR0000068422|CAN-NCIC-S0033|CLB-80004|SWOG-S0033|E-S0033|U10CA180888|U10CA032102|N01CM17003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00009906. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
3.	NCT00028002	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |American College of Radiology Imaging Network|Eastern Cooperative Oncology Group|Radiation Therapy Oncology Group: Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib Mesylate in Treating Patients With Primary or Recurrent Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00028002, NCI-2012-02437|ECOG-RTOG-R0132|RTOG S-0132|RTOG-DEV-1055|ACRIN-6665|CDR0000069111|RTOG-S-0132|RTOG-0132|U10CA021661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00028002. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
4.	NCT00030719	ClinicalTrials.gov: University of Leicester|National Cancer Institute: Combination Chemotherapy With or Without Filgrastim Before Surgery, High-Dose Chemotherapy, and Radiation Therapy Followed by Isotretinoin With or Without Monoclonal Antibody in Treating Patients With Neuroblastoma, NCT00030719, CDR0000069191|SIOP-EUROPE-HR-NBL-1|ESIOP|EU-20148. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT00030719. Aufgerufen am: 09.06.2020	
5.	NCT00039585	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Refractory or Relapsed Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, or Ovarian Low Malignant Potential Tumor, NCT00039585, CDR0000069403|NCI-02-C-0190|NCI-5672A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00039585. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
6.	NCT00040781	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Gefitinib in Treating Children With Refractory Solid Tumors, NCT00040781, NCI-2012-01874|ADVL0016|U01CA097452|CDR0000069406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00040781. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
7.	NCT00047346	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Erlotinib in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer and Liver Dysfunction, NCT00047346, NCI-2012-02499|ID01-510|U01CA062461|CDR0000257666. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047346. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
8.	NCT00047788	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer, NCT00047788, 6474IL/0004|IND.145(Canada). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047788. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
9.	NCT00049283	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer, NCT00049283, NCI-2012-03113|CWRU 1301|U01CA099168|U01CA062502. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00049283. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
10.	NCT00052208	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme, NCT00052208, NCI-2013-00849|RTOG-0211|CDR0000069330|RTOG-BR-0211|U10CA021661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00052208. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
11.	NCT00072475	ClinicalTrials.gov: Alliance for Clinical Trials in Oncology|National Cancer Institute: Vatalanib in Treating Patients With Primary or Secondary Myelodysplastic Syndromes, NCT00072475, CALGB-10105|U10CA031946|CDR0000339810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00072475. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
12.	NCT00073528	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Study Comparing GW572016 And Letrozole Versus Letrozole In	A1 - Patientenpopulation

		Subjects With Advanced Or Metastatic Breast Cancer, NCT00073528, EGF30008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00073528. Aufgerufen am: 09.06.2020	
13.	NCT00084422	ClinicalTrials.gov: New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium|National Cancer Institute: N2001-03: CEP-701 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory High-Risk Neuroblastoma, NCT00084422, CDR0000363630|P01CA081403|NANT-2001-03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00084422. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
14.	NCT00113022	ClinicalTrials.gov: National Institute of Mental Health |National Institutes of Health Clinical Center: Org 24448 to Treat Major Depression, NCT00113022, 050161|05-M-0161. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00113022. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
15.	NCT00116935	ClinicalTrials.gov: Scandinavian Sarcoma Group: Study Comparing 12 Months Versus 36 Months of Imatinib in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), NCT00116935, SSGXVIII/AIO. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00116935. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
16.	NCT00144976	ClinicalTrials.gov: Institut Claudius Regaud|Roche Pharma AG: Study of Biological Effect of Tarceva (OSI-774) for Patients Stricken by ENT Epidermoid Carcinoma, NCT00144976, 03 VADS 01. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00144976. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
17.	NCT00185588	ClinicalTrials.gov: George Albert Fisher|Novartis|Stanford University: Phase 1-2 Vatalanib and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer, NCT00185588, IRB-06999|95533|CPTK787AUS08|PANC0002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00185588. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
18.	NCT00216112	ClinicalTrials.gov: Daniela Matei MPCICRN: Imatinib Mesylate in Combination With Docetaxel for Advanced, Platinum-Refractory Ovarian Cancer, NCT00216112, HOG GYN 03-62. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00216112. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
19.	NCT00299741	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital|United States Department of Defense: Study of SU11248 in Men With Advanced Prostate Cancer, NCT00299741, W81XWH-05-1-0439. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00299741. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
20.	NCT00310089	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: AZD2171 and Combination Chemotherapy in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer, NCT00310089, CDR0000466185|NCI-06-C-0057|NCI-7088. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT00310089. Aufgerufen am: 09.06.2020	
21.	NCT00336765	ClinicalTrials.gov: Kadmon Corporation, LLC: Study of XL647 Administered Orally Daily to Patients With Solid Tumors, NCT00336765, XL647-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336765. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
22.	NCT00359450	ClinicalTrials.gov: Bristol-Myers Squibb: Study of BMS-275183 in Patients With Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer), NCT00359450, CA165-026|EUDRACT: 2005-005099-33. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00359450. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
23.	NCT00361218	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital: Biological Markers of Response to Treatment in Major Depressive Disorder, NCT00361218, 2005P000413. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00361218. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
24.	NCT00367679	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: Pazopanib As Pre-Surgical Therapy In Treatment-Naive Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00367679, VEG105290. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00367679. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
25.	NCT00370513	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase I Study of Pazopanib in Adult Patients With Liver Cancer, NCT00370513, VEG107200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00370513. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
26.	NCT00390468	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Tandutinib in Treating Patients With Progressive Prostate Cancer and Bone Metastases, NCT00390468, NCI-2012-02865|P30CA016672|MDA-2005-0717|NCI-7409|CDR0000504104. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00390468. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
27.	NCT00402896	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center|United States Department of Defense|AstraZeneca: Malignant Pleural Effusion With ZD6474, NCT00402896, 2005-0929|NCI-2012-02082|W81XWH-05-2-0027. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402896. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
28.	NCT00404924	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: ZD6474 (ZACTIMA™) Phase III Study in EGFR Failures, NCT00404924, D4200C00044|EUDRACT Number 2006-002384-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00404924. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
29.	NCT00410124	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma	A1 - Patientenpopulation

		of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib, NCT00410124, CRAD001C2240|2006-002070-21. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410124. Aufgerufen am: 09.06.2020	
30.	NCT00411151	ClinicalTrials.gov: Johannes Gutenberg University Mainz|Pfizer: Efficacy and Safety of Sunitinib in Metastatic Gastric Cancer, NCT00411151, GC-SU-2006|KKS 2005-015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00411151. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
31.	NCT00450879	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Newly Diagnosed or Locally and/or Regionally Recurrent Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery, NCT00450879, NCI-2009-00183|CDR0000534258|040607|7529|U01CA132194|P30CA072720. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00450879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
32.	NCT00471536	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer, NCT00471536, NCI-2009-00203|CDR0000543460|MAYO-MC0553|MC0553|7661|N01CM62205. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471536. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
33.	NCT00502307	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma, NCT00502307, AV-951-07-201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00502307. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
34.	NCT00504205	ClinicalTrials.gov: Astex Pharmaceuticals, Inc.|National Cancer Institute: MP470 in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumor or Lymphoma, NCT00504205, SUPERGEN-SGI-0470-01|CDR0000556524|VPCCS-SGI-0470-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00504205. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
35.	NCT00522145	ClinicalTrials.gov: Kadmon Corporation, LLC: Study of XL647 in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Responding to Treatment With Gefitinib or Erlotinib, NCT00522145, XL647-203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00522145. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
36.	NCT00543049	ClinicalTrials.gov: AGO Study Group|Philipps University Marburg Medical Center|HSK Reasearch GmbH Wiesbaden: Randomized Multicenter Trial With SU11248 Evaluating Dosage,Tolerability,Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00543049, AGO-OVAR 2.11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00543049. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

37.	NCT00553358	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Breast International Group|SOLTI Breast Cancer Research Group|Novartis: Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study, NCT00553358, EGF106903. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00553358. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
38.	NCT00563147	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety of Tivozanib (AV-951) in Combination With Temsirolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma, NCT00563147, AV-951-07-102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00563147. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
39.	NCT00565370	ClinicalTrials.gov: Asan Medical Center: Capecitabine and Cisplatin (XP)+Sorafenib in Advanced Gastric Cancer (AGC): Sorafenib+XP, NCT00565370, AMC0701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00565370. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
40.	NCT00566826	ClinicalTrials.gov: University of Massachusetts WIoAaMaSD: Perioperative Intervention to Improve Post-TKR Support and Function, NCT00566826, R01AR054479|H 12601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00566826. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
41.	NCT00567554	ClinicalTrials.gov: German Breast Group|AGO Study Group: Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib as Neoadjuvant Chemotherapy Regimes for Primary Breast Cancer, NCT00567554, GBG 44|2006-005834-19. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00567554. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
42.	NCT00585195	ClinicalTrials.gov: 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. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00585195. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
43.	NCT00589888	ClinicalTrials.gov: Emory University|American Heart Association: FFA-Induced Hypertension and Endothelial Dysfunction, NCT00589888, IRB00041116|IRB 668-2006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00589888. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
44.	NCT00596648	ClinicalTrials.gov: Exelixis: A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00596648, XL184-202. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00596648. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
45.	NCT00606879	ClinicalTrials.gov: SGX Pharmaceuticals I: Safety Study of SGX523, a Small Molecule Met	A1 - Patientenpopulation

		Inhibitor, to Treat Solid Tumors, NCT00606879, SGX523-1A-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606879. Aufgerufen am: 09.06.2020	
46.	NCT00607399	ClinicalTrials.gov: SGX Pharmaceuticals I: Safety Study of SGX523, a Small Molecule Met Inhibitor, to Treat Solid Tumors, NCT00607399, SGX523-1A-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00607399. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
47.	NCT00627978	ClinicalTrials.gov: Weill Medical College of Cornell University|Bristol-Myers Squibb: Phase II Study of Ixabepilone in Metastatic Breast Cancer and Its Effects on the Ultrastructure of Neurons, NCT00627978, 0707009284. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00627978. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
48.	NCT00638495	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Phase II Study of TRK-820 Soft Capsules — Intractable Pruritus in Patients With Chronic Liver Disease —, NCT00638495, 820HPC01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00638495. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
49.	NCT00650572	ClinicalTrials.gov: Seattle Genetics, Inc.|Array BioPharma: A Study of ARRY-380 in Patients With Advanced HER2+ Cancer, NCT00650572, ARRAY-380-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00650572. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
50.	NCT00655252	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Are Intolerant of or Who Have Failed Despite Prior Vascular Endothelial Growth Factor Therapy, NCT00655252, CRAD001L2401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655252. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
51.	NCT00655655	ClinicalTrials.gov: Mayo Clinic|National Cancer Institute: Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, NCT00655655, MC0414|NCI-2009-01200|P30CA015083. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655655. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
52.	NCT00661830	ClinicalTrials.gov: PD Dr Markus Möhler|Johannes Gutenberg University Mainz|Interdisciplinary Center for Clinical Trials: Gemcitabine and Sorafenib in Advanced Biliary Tract Cancer (GEMSO), NCT00661830, CC-GEMSO-2007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00661830. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
53.	NCT00677378	ClinicalTrials.gov: Medical College of Wisconsin: Transient Receptor Potential Vanilloid One (TRPV1) Receptor Expression in Children With Retrosternal Pain,	A1 - Patientenpopulation

		NCT00677378, CHW 06/34. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00677378. Aufgerufen am: 09.06.2020	
54.	NCT00685828	ClinicalTrials.gov: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Italian Sarcoma Group|Australasian Gastro-Intestinal Trials Group|Scandinavian Sarcoma Group: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00685828, EORTC-62005|AGITG-AGO102-GIST|ISG-62005|SSG-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00685828. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
55.	NCT00691535	ClinicalTrials.gov: Stanford University: Genetics of Symptomatology and Treatment Response in Psychotic Major Depression, NCT00691535, SU-05132008-1160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00691535. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
56.	NCT00706355	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study of PF-04217903 in Patients With Advanced Cancer, NCT00706355, B0331002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00706355. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
57.	NCT00715182	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of TKI258 for the Treatment of Refractory Advanced/Metastatic Renal Cell Cancer, NCT00715182, CTKI258A2107|2007-004391-39. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00715182. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
58.	NCT00717847	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: A Study of Serum Protein Profiling in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib or Erlotinib, NCT00717847, NS01/19/05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00717847. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
59.	NCT00719758	ClinicalTrials.gov: Astellas Pharma Inc|Toray Industries I: Drug-Drug Interaction Study of TRK-100STP, NCT00719758, 533-CL-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00719758. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
60.	NCT00720304	ClinicalTrials.gov: Case Comprehensive Cancer Center|National Cancer Institute: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Stage III or Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, NCT00720304, CASE5307|P30CA043703|CASE-IRB-05-02-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00720304. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
61.	NCT00725764	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: Phase 2 Study of GSK1363089 (Formerly XL880) in Adults With Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, NCT00725764, MET111646. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00725764. Aufgerufen am: 09.06.2020	
62.	NCT00727233	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: Sorafenib to Treat Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas, NCT00727233, 080180|08-C-0180. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00727233. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
63.	NCT00733031	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase I, Open-label, Dose-escalation, Safety and PK Study of AZD6918, NCT00733031, D2785C00002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00733031. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
64.	NCT00736801	ClinicalTrials.gov: University of Rostock|GlaxoSmithKline: Effect of Salmeterol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentrations in Asthma, NCT00736801, LO-1111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00736801. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
65.	NCT00813384	ClinicalTrials.gov: Amgen: A Phase 1 Study of AMG 208 in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT00813384, 20080895. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00813384. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
66.	NCT00827138	ClinicalTrials.gov: Deciphera Pharmaceuticals LLC: Study Safety and Preliminary Efficacy of DCC-2036 in Patients With Leukemias (Ph+ CML With T315I Mutation), NCT00827138, Protocol 2036-01. URL: https://clinicaltrials.gov /show/NCT00827138. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
67.	NCT00832598	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Columbia University: [18F] FACBC and [18F] FLT PET Imaging in Central Nervous System Tumors, NCT00832598, 08-142. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00832598. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
68.	NCT00859456	ClinicalTrials.gov: Columbia University: Sunitinib in Certain Subtypes of Soft Tissue Sarcomas, NCT00859456, AAAC2308. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00859456. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
69.	NCT00874419	ClinicalTrials.gov: Tongji University|Sun Yat-sen University|Shanghai Chest Hospital|RenJi Hospital|Guangdong Provincial People's Hospital|Peking Union Medical College Hospital: Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naive Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation, NCT00874419, ML20981. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00874419. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

70.	NCT00884416	ClinicalTrials.gov: University Hospital G: Sorafenib in Newly Diagnosed High Grade Glioma, NCT00884416, 08-122|2009DR1029|13031. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00884416. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
71.	NCT00892268	ClinicalTrials.gov: University of Arizona|National Cancer Institute: Acupuncture or Medication in Reducing Pain in Postmenopausal Women With Breast Cancer and Joint Pain, NCT00892268, CDR0000629150|P30CA023074|UARIZ-07-0792-04|IRUSANAS0084. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00892268. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
72.	NCT00919295	ClinicalTrials.gov: Mahidol University|University of Texas|University of Wuerzburg: Study of Indoleamine 2,3-dioxygenase Activity, Serum Levels of Cytokines, BDNF, BH4 and Mirtazapine Efficacy in Fibromyalgia Syndrome, NCT00919295, 323/2551(EC4). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00919295. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
73.	NCT00922584	ClinicalTrials.gov: Chinese Society of Lung Cancer: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00922584, C-TONG0805. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00922584. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
74.	NCT00931450	ClinicalTrials.gov: Institut Català d'Oncologia|National Cancer Institute: Sunitinib Malate and Exemestane in Treating Postmenopausal Women With Breast Cancer, NCT00931450, ICO-SUT-EXE-08|CDR0000640330|PFIZER-ICO-SUT-EXE-08. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00931450. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
75.	NCT00943943	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center|Bayer|Genzyme, a Sanofi Company|Amgen|National Cancer Institute |Georgia Institute of Technology: Granulocyte-colony Stimulating Factor (G-CSF) and Plerixafor Plus Sorafenib for Acute Myelogenous Leukemia (AML) With FLT3 Mutations, NCT00943943, 2008-0501|R01FD003733|R21CA143805|NCI-2009-01512. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00943943. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
76.	NCT00944996	ClinicalTrials.gov: Tirat Carmel Mental Health Center|University of Michigan|Ariel University|The Nazareth Hospital I: Assessment of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-Brain Derived Neurotrophic Factor (PACAP-BDNF) Signaling System Involvement in Etiology and Treatment of Major Depression, NCT00944996, akparl08|920080174|040-2008.	A1 - Patientenpopulation

		URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00944996. Aufgerufen am: 09.06.2020	
77.	NCT00945477	ClinicalTrials.gov: Illinois CancerCare, P.C.: Pazopanib as Second Line Therapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer Refractory to Total Androgen Blockade, NCT00945477, ILCC #1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00945477. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
78.	NCT00968968	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Continued HER2 Suppression With Lapatinib Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Alone, NCT00968968, 112515|CLAP016A2306. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT00968968. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
79.	NCT00978926	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: A Study of the Pharmacodynamic Effects of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients With Advanced Malignancies, NCT00978926, MC02/15/07. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT00978926. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
80.	NCT00988169	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Ascenta Therapeutics: Erlotinib and AT-101 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations, NCT00988169, 09-026. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00988169. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
81.	NCT01004822	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Safety, Tolerability, And Pharmacokinetic Trial With CVX-241 In Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01004822, B1561001|CVX-241-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01004822. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
82.	NCT01021449	ClinicalTrials.gov: Chang Gung Memorial Hospital: Epigenetic Regulation of BDNF in Schizophrenia, NCT01021449, CMRPG870951 and CMRPG870952. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01021449. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
83.	NCT01027676	ClinicalTrials.gov: National Cancer Center, Korea|Merck Sharp & Dohme Corp.: Study of Vorinostat and Gefitinib in Relapsed/ or Refractory Patients With Advanced Non-small Cell Carcinoma (NSCLC), NCT01027676, NCCCTS-09-433. URL: https://clinicaltrials.gov /show/NCT01027676. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
84.	NCT01039948	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 1b/2 Study in Asian Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, NCT01039948, P06162. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01039948. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
85.	NCT01051466	ClinicalTrials.gov: Eli Lilly and Company: A Study of the Neurobiology of Depression,	A1 - Patientenpopulation

		NCT01051466, 12875|F1J-US-HMGO. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01051466. Aufgerufen am: 09.06.2020	
86.	NCT01081184	ClinicalTrials.gov: University Hospital L: Neurotrophins Implications in Primary Sjögren Syndrome, NCT01081184, I08010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01081184. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
87.	NCT01090037	ClinicalTrials.gov: Toray Industries IPI: TRK-100STP Clinical Study - Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT01090037, 100CRS02/533-CL-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090037. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
88.	NCT01099410	ClinicalTrials.gov: VA Office of Research and Development: Apoptotic Cell (AC) Uptake by Human Alveolar Macrophages (AM), NCT01099410, Curtis 0015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01099410. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
89.	NCT01116128	ClinicalTrials.gov: Fondazione Neoplasie Sangue Onlus: Dasatinib in Combination With Melphalan and Prednisone to Treat Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients, NCT01116128, CA180-210. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01116128. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
90.	NCT01119456	ClinicalTrials.gov: Eli Lilly and Company: A Study of IMC-RON8 in Advanced Solid Tumors, NCT01119456, 13958|CP21-0901|I5D-IE-JRCA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119456. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
91.	NCT01121419	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: The Role of IMP3 Expression in Patients With Neuroblastoma, NCT01121419, 201002039R. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01121419. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
92.	NCT01147211	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: Dose Defining Study For MK-2206 Combined With Gefitinib In Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT01147211, 201001017M. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147211. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
93.	NCT01149434	ClinicalTrials.gov: University of Utah|Jubilant Innovation Ltd.: Study of JI-101 in Patients With Advanced Low Grade Endocrine Tumors, Ovarian Cancers or K-RAS Mutant Colon Cancers, NCT01149434, HCI43102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01149434. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
94.	NCT01167972	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma, NCT01167972, NIS-OFR-DUM-2010/1. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01167972. Aufgerufen am: 09.06.2020	
95.	NCT01169675	ClinicalTrials.gov: Boehringer Ingelheim: BIBW 2992 (Afatinib) in Combination With Pemetrexed in Advanced Solid Tumours, NCT01169675, 1200.92. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01169675. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
96.	NCT01172509	ClinicalTrials.gov: Gonzalez-Heydrich, Joseph, M.D.|Boston Children's Hospital|Seaside Therapeutics, Inc.: TMS Measures of Plasticity and Excitatory/Inhibitory Ratio as Biomarkers: R-baclofen Effects in Normal Volunteers, NCT01172509, TMS_biomarker_Rbac_normals1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01172509. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
97.	NCT01189903	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: Clinical Evaluation - A Phase IIA Proof of Concept Study of Regorafenib (Bayer 73-4506) in Biopsy-amenable Asian Colorectal Cancer Patients, NCT01189903, CR01/18/10. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01189903. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
98.	NCT01216657	ClinicalTrials.gov: Krankenhaus Nordwest: Trial of Single Agent Sunitinib for Patients With Chemo-refractory Metastatic Melanoma, NCT01216657, S379 SUMA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01216657. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
99.	NCT01248650	ClinicalTrials.gov: SK Chemicals Co., Ltd.|Toray Industries, Inc: Safety Study of TRK-820 for Patient With Hemodialysis, NCT01248650, TRK-820_HD_I_2008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01248650. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
100.	NCT01253707	ClinicalTrials.gov: Amgen: A Study of AMG 337 in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT01253707, 20101132. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01253707. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
101.	NCT01259193	ClinicalTrials.gov: Fudan University: Clinical Study of Sorafenib and Zoledronic Acid to Treat Advanced HCC, NCT01259193, SRFB-021|LCI-10-10-20. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01259193. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
102.	NCT01264640	ClinicalTrials.gov: University of Rostock: Anti-Platelet Drugs and Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Human Serum and Plasma, NCT01264640, LO-0005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01264640. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
103.	NCT01288430	ClinicalTrials.gov: Daiichi Sankyo ISUL: A Study of DS-2248, in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT01288430, DS2248-A-U101|2011-002666-21. URL: https://	A2 - Intervention

		clinicaltrials.gov/show/NCT01288430. Aufgerufen am: 09.06.2020	
104.	NCT01316822	ClinicalTrials.gov: Array BioPharma: A Study of ARRY-382 in Patients With Selected Advanced or Metastatic Cancers, NCT01316822, ARRAY-382-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01316822. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
105.	NCT01345799	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study of TRK-170 for the Treatment of Crohn's Disease, NCT01345799, 170CDT01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01345799. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
106.	NCT01352559	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Prediction of Antidepressant Response Using Pharmacogenetics and Peripheral Lymphocytic Phenotype, NCT01352559, 2001-11-03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01352559. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
107.	NCT01365910	ClinicalTrials.gov: Vanderbilt-Ingram Cancer Center: Linifanib in Treating Patients With Advanced, Refractory Colorectal Cancer, NCT01365910, VICC GI 1058|NCI-2011-00833. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01365910. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
108.	NCT01367275	ClinicalTrials.gov: M.D. Anderson Cancer Center|Bristol-Myers Squibb: Irinotecan Plus Brivanib in Metastatic Colorectal Cancer (CRC) Enriched for Elevated Levels of Plasma FGF, NCT01367275, 2010-0378. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01367275. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
109.	NCT01377025	ClinicalTrials.gov: Prof. Dr. med. Max. E. Scheulen|ClinAssess GmbH|University Hospital, Essen: A Study of Sorafenib in Patients With Chemonaive Metastatic Uveal Melanoma, NCT01377025, STREAM|2010-022687-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01377025. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
110.	NCT01378715	ClinicalTrials.gov: University Hospital M: Rosuvastatin Pre-Treatment Influences the Risk of Coronary Intervention Study, NCT01378715, EK-134/10. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01378715. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
111.	NCT01380782	ClinicalTrials.gov: Patrick Y. Wen MIFUHSoVGHCC-FCI: BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas, NCT01380782, 11-055|BIBF 1199.94. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01380782. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
112.	NCT01387724	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group|National Cancer Institute: Biomarkers in Blood and Tissue Samples From Patients With Newly Diagnosed Neuroblastoma, NCT01387724, ANBL11B1|COG-ANBL11B1|NCI-2011-02862. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT01387724. Aufgerufen am: 09.06.2020	
113.	NCT01391962	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: Sunitinib or Cediranib for Alveolar Soft Part Sarcoma, NCT01391962, 110200|11-C-0200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01391962. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
114.	NCT01404260	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials|First Hospital of Jilin University|Ruijin Hospital|Fudan University|Jiangsu Cancer Institute & Hospital|Nanjing PLA General Hospital|Wuxi No. 4 People's Hospital|The First Affiliated Hospital of Soochow University|Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University|Sir Run Run Shaw Hospital|Henan Cancer Hospital|Changhai Hospital|NanJing PLA 81 Hospital|First People's Hospital of Hangzhou: Intercalating and Maintenance Use of Iressa Versus Chemotherapy in Selected Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT01404260, CTONG 1102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01404260. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
115.	NCT01416714	ClinicalTrials.gov: University of Chicago: Tissue Procurement for Gastric Cancer, Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST), Esophageal Cancer, Pancreas Cancer, Hepatocellular Cancer, Biliary Cancer, Neuroendocrine, Peritoneal Mesothelioma, Anal Cancer and Colorectal Cancer in Patients Undergoing Surgery or Biopsy, NCT01416714, 16294A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01416714. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
116.	NCT01423435	ClinicalTrials.gov: Astellas Pharma Inc|Toray Industries I: Study to Compare Pharmacokinetic Profiles of TRK-100STP in Japanese, Chinese, and South Korean Non-elderly Healthy Adult Males, NCT01423435, 533-CL-006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01423435. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
117.	NCT01435122	ClinicalTrials.gov: H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute|National Comprehensive Cancer Network|Pfizer: A Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors, NCT01435122, MCC-16692. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01435122. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
118.	NCT01440959	ClinicalTrials.gov: Asan Medical Center: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258, NCT01440959, AMC1403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01440959. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
119.	NCT01443429	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Pharmacokinetic Study of TRK-100STP in Japanese Patients With Renal Impairment,	A1 - Patientenpopulation

		NCT01443429, 100CRS03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01443429. Aufgerufen am: 09.06.2020	
120.	NCT01445080	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Sorafenib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia, NCT01445080, NCI-2009-00358|06-C-0233|CDR0000483040|COG-ADVL0413|NCI-06-C-0233|060233|ADVL0413|U01CA097452. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445080. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
121.	NCT01462214	ClinicalTrials.gov: Hans J. van der Vliet, MD, PhD|Dutch Cancer Society|Novartis|VU University Medical Center: Study of Everolimus and Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer, NCT01462214, 11/016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01462214. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
122.	NCT01462448	ClinicalTrials.gov: Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine|Uniformed Services University of the Health Sciences: Study to Identify the Genetic Variations Associated With Phantom Limb Pain, NCT01462448, 20429|HU0001-11-1-0005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01462448. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
123.	NCT01468324	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: AZD7451 for Recurrent Gliomas, NCT01468324, 120005|12-C-0005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01468324. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
124.	NCT01481805	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Biomarker Analysis in Sorafenib Treated Hepatocellular Carcinoma Patients, NCT01481805, 2009-09-055. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01481805. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
125.	NCT01485809	ClinicalTrials.gov: Seoul Veterans Hospital: Efficacy and Safety Study of Gefitinib in Squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line Chemotherapy, NCT01485809, SVH-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01485809. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
126.	NCT01496313	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer, NCT01496313, D4200C00097|2011-004701-24|LPS14809. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496313. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
127.	NCT01497392	ClinicalTrials.gov: Roswell Park Cancer Institute|National Cancer Institute |Novartis: Dovitinib Lactate, Gemcitabine Hydrochloride,	A2 - Intervention

		and Capecitabine in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors, Pancreatic Cancer and Biliary Cancers, NCT01497392, I 175610|NCI-2010-02034. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01497392. Aufgerufen am: 09.06.2020	
128.	NCT01502046	ClinicalTrials.gov: Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Ramon y Cajal|GW Pharmaceuticals Ltd.: Neuroprotection by Cannabinoids in Huntington's Disease, NCT01502046, SAT-HD|2010-024227-24. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01502046. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
129.	NCT01502410	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer, NCT01502410, NCI-2012-00106|COG-ADVL1121|CDR0000721611|ADVL1121|U10CA098543. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01502410. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
130.	NCT01510756	ClinicalTrials.gov: Thomas Kipps|Bayer|University of California SD: Sorafenib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), NCT01510756, 110574. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01510756. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
131.	NCT01513161	ClinicalTrials.gov: SK Chemicals Co., Ltd.|Toray Industries, Inc: Efficacy and Safety Study of TRK-820 to Treat Conventional-treatment-resistant Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis, NCT01513161, TRK-820_PRU_III_2007. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01513161. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
132.	NCT01515969	ClinicalTrials.gov: Heather Wakelee|Genentech IU: Phase 1 Erlotinib and Dovitinib (TKI258) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT01515969, IRB-21659|IRB-18952|LUN0044|NCI-2011-03333|SU-08012011-8166. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT01515969. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
133.	NCT01546051	ClinicalTrials.gov: BrainCells Inc.: A Study of BCI-838 and Several BCI-632 Prodrugs in Healthy Volunteers, NCT01546051, BCI-632-CL-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01546051. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
134.	NCT01548703	ClinicalTrials.gov: BrainCells Inc.: A Multiple Ascending Dose Study of BCI-838 in Healthy Volunteers, NCT01548703, BCI-632-CL-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01548703. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
135.	NCT01559415	ClinicalTrials.gov: Maastricht University Medical Center|ZonMw: The Netherlands	A1 - Patientenpopulation

		Organisation for Health Research and Development: An Adipocyte-Driven Mechanism For Weight Regain After Weight Loss: The Yo-Yo Effect, NCT01559415, 38099. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01559415. Aufgerufen am: 09.06.2020	
136.	NCT01573702	ClinicalTrials.gov: UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center|Astellas Pharma Global Development I: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), NCT01573702, LCCC 1123. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01573702. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
137.	NCT01574131	ClinicalTrials.gov: The University of Texas Medical Branch GHfC: Acute and Long-Term Outcome Investigations of Fenofibrate on Severely Burned Patients, NCT01574131, 11-106. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01574131. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
138.	NCT01576185	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group|National Cancer Institute: Developing and Treating a Mouse Model of Acute Myeloid Leukemia Using Tissue Samples From Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia, NCT01576185, AAML12B8|NCI-2012-00724|COG-AAML12B8|CDR0000730390. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01576185. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
139.	NCT01588210	ClinicalTrials.gov: Università degli Studi di Sassari|WHO Collaborating Centre for Epidemiology and Community Dentistry: Fluoride Concentration in Inter-proximal Fluid From Dental Sealants, NCT01588210, 20120-01|2011-10-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01588210. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
140.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
141.	NCT01603979	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 1 Dose Escalation Study of AV-203, an ERBB3 Inhibitory Antibody, in Subjects With Advanced Solid Tumors, NCT01603979, AV-203-12-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01603979. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
142.	NCT01629433	ClinicalTrials.gov: University Of Perugia|Allergan: Onabotulinumtoxina Intradetrusorial Injections and NGF Expression, NCT01629433, onabotulinumatoxin and NGF. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01629433. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

143.	NCT01634893	ClinicalTrials.gov: The University of Texas Health Science Center at San Antonio: Oral Hydroxychloroquine Plus Oral Sorafenib to Treat Patients With Refractory or Relapsed Solid Tumors, NCT01634893, CTRC 11-71|HSC20120203H. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01634893. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
144.	NCT01639508	ClinicalTrials.gov: Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Exelixis: Cabozantinib in Patients With RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Those With Other Genotypes: ROS1 or NTRK Fusions or Increased MET or AXL Activity, NCT01639508, 12-097. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639508. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
145.	NCT01655199	ClinicalTrials.gov: Laval University|Université de Montréal: Sensitivity of the Step Test to Detect Improvement in Dyspnea Following Bronchodilation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, NCT01655199, CODEX-20819. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01655199. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
146.	NCT01656005	ClinicalTrials.gov: University of Dundee|Tenovus Scotland: Beta Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD, NCT01656005, ANDA2|2011-006008-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01656005. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
147.	NCT01688713	ClinicalTrials.gov: Zhejiang Cancer Hospital: Phase II Trial of Double Dose of Icotinib in Treating Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer, NCT01688713, ZhejiangCH-LCBM-1202. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688713. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
148.	NCT01697163	ClinicalTrials.gov: Severance Hospital|AstraZeneca: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors, NCT01697163, ISSIRES0067. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01697163. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
149.	NCT01712217	ClinicalTrials.gov: Astex Pharmaceuticals, Inc.: 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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
150.	NCT01716481	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center|Pharmicell Co. L: The STem Cell Application Researches and Trials In NeuroloGy-2 (STARTING-2) Study, NCT01716481, 2011-10-047. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT01716481. Aufgerufen am: 09.06.2020	
151.	NCT01720953	ClinicalTrials.gov: Rune Andersen|Psychiatry Roskilde|University of Copenhagen|Psychiatric Epigenetics Laboratory, Institute of Psychiatry, UK|University of Southern Denmark|Psychoanalysis Unit, University College London, UK|Aarhus University Hospital|University College Zealand, Denmark|Research Division of Clinical Biochemistry, Koege Hospital, Denmark|Region Sjælland: Neuropsychiatric Mechanisms of Change in Mentalization Based Treatment of Borderline Personality Disorder (MENTAB), NCT01720953, SJ-311. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01720953. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
152.	NCT01721252	ClinicalTrials.gov: Cancer Trials Ireland: Tarceva. ICORG 08-41, NCT01721252, ICORG 08-41. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721252. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
153.	NCT01724801	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials|Guangdong Provincial People's Hospital: Icotinib or Whole Brain Irradiation in EGFR-mutant Lung Cancer, NCT01724801, CTONG1201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01724801. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
154.	NCT01732276	ClinicalTrials.gov: Jiangmen Central Hospital: The Safety and Effects of Gefitinib in Triple-negative,EGFR Positive Metastatic Breast Cancer, NCT01732276, 20120314. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01732276. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
155.	NCT01738438	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute: Cabozantinib for Metastatic Triple Negative BrCa, NCT01738438, 12-431. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01738438. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
156.	NCT01744249	ClinicalTrials.gov: Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos|Pfizer: Sandostatin LAR and Axitinib vs Pbo in Pnts With Advanced Well-differentiated Non-pancreatic Neuroendocrine Carcinomas, NCT01744249, AXI-IIG-02|2011-001550-29. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01744249. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
157.	NCT01746277	ClinicalTrials.gov: Peking Union Medical College Hospital: Study of Chemotherapy Sequenced by or Combined With EGFR-TKIs for NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy, NCT01746277, PUMCH S-462. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01746277. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
158.	NCT01749072	ClinicalTrials.gov: Peking Union Medical College Hospital: Vinorelbine-ifosfamide Versus Gefitinib for EGFR Gene Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer Patients,	A1 - Patientenpopulation

		NCT01749072, PUMCH-S464. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01749072. Aufgerufen am: 09.06.2020	
159.	NCT01752920	ClinicalTrials.gov: Basilea Pharmaceutica|ArQule: Phase 1/2 Study of Derazantinib (ARQ 087) in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors With FGFR Genetic Alterations, NCT01752920, ARQ 087-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01752920. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
160.	NCT01753713	ClinicalTrials.gov: Manmeet Ahluwalia MCI|CCC: Dovitinib in Treating Patients With Recurrent or Progressive Glioblastoma, NCT01753713, CASE4312|NCI-2012-02284. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01753713. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
161.	NCT01769885	ClinicalTrials.gov: Roswell Park Cancer Institute|National Cancer Institute |AVEO Pharmaceuticals I: Tivozanib Before Surgery in Treating Patients With Localized Kidney Cancer, NCT01769885, I 220412|NCI-2012-03185|P30CA016056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769885. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
162.	NCT01782313	ClinicalTrials.gov: Northwestern University|AVEO Pharmaceuticals I: A Phase II Study of Tivozanib in Patients With Metastatic and Non-resectable Soft Tissue Sarcomas, NCT01782313, NU 12S02|NCI-2012-03188|STU00073826. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01782313. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
163.	NCT01802632	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study, NCT01802632, D5160C00001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01802632. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
164.	NCT01804530	ClinicalTrials.gov: Plexxikon: Phase 1 Study of PLX7486 as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01804530, PLX119-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804530. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
165.	NCT01805518	ClinicalTrials.gov: Woodbury, Michel, M.D.|PL Thomas & Co., Inc.: Safety Study of the Effect of Scelectium Tortuosum (as Zembrin®)in Aged Normals, NCT01805518, NOEL 2011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805518. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
166.	NCT01811381	ClinicalTrials.gov: VA Office of Research and Development: Curcumin and Yoga Therapy for Those at Risk for Alzheimer's Disease, NCT01811381, E0669-I|VA_RX00069. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811381. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
167.	NCT01824615	ClinicalTrials.gov: Cathay General Hospital: Sunitinib® in Patients With Recurrent Ovarian	A1 - Patientenpopulation

		Clear Cell Carcinoma, NCT01824615, CT99076|TGOG-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01824615. Aufgerufen am: 09.06.2020	
168.	NCT01831726	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Dovitinib for Patients With Tumor Pathway Activations Inhibited by Dovitinib, NCT01831726, CTKI258AUS26. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01831726. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
169.	NCT01832285	ClinicalTrials.gov: Sha'ar Menashe Mental Health Center: Effect of Fluvoxamine on Cognition, Behavior, Symptoms and mRNA and Protein Expression in Schizophrenia Patients, NCT01832285, 20120241. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01832285. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
170.	NCT01833104	ClinicalTrials.gov: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences|European Research Council: Plasticity of the Compassionate Brain, NCT01833104, ReSource. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01833104. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
171.	NCT01833312	ClinicalTrials.gov: University of Erlangen-Nürnberg Medical School: Cooling Plus Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Alone for Acute Ischaemic Stroke, NCT01833312, EuroHYP-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01833312. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
172.	NCT01839591	ClinicalTrials.gov: Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS: Bronchial Thermoplasty: Effect on Neuronal and Chemosensitive Component of the Bronchial Mucosa, NCT01839591, BT-01-ASMN. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01839591. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
173.	NCT01851096	ClinicalTrials.gov: Esanex Inc.: Safety and Pharmacology Study of SNX-5422 in Subjects With Resistant Lung Adenocarcinoma, NCT01851096, SNX-5422-CLN1-007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01851096. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
174.	NCT01853644	ClinicalTrials.gov: Northwestern University|National Comprehensive Cancer Network: Tivozanib in Recurrent, Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer, NCT01853644, STU00073756. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01853644. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
175.	NCT01896349	ClinicalTrials.gov: Hospital de Clinicas de Porto Alegre: Interpersonal Psychotherapy for Treatment Resistant Depression, NCT01896349, TIP-120288. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896349. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

176.	NCT01925274	ClinicalTrials.gov: Pfizer: A Study Of PF-05212384 Plus Irinotecan Vs Cetuximab Plus Irinotecan In Patients With KRAS And NRAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer, NCT01925274, B2151005|2013-002095-40. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925274. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
177.	NCT01945164	ClinicalTrials.gov: John Sarantopoulos|The University of Texas Health Science Center at San Antonio: XL999 Administered Intravenously to a Subject With Advanced Malignancies, NCT01945164, CTRC 10-08|HSC20100312H. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945164. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
178.	NCT01955681	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: A Retrospective, Non-interventional, Multicenter, Observational Chart Review Study to Explore the Clinical Benefits of Retreatment With TKI in the Real World, NCT01955681, NIS-OTW-XXX-2013/1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955681. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
179.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
180.	NCT01965275	ClinicalTrials.gov: Anhui Medical University: High-Dose,Pulsatile Erlotinib/Gefitinib for Advanced NSCLC Patients After Failure of Standard Dose EGFR-TKIs, NCT01965275, HDP-ADNSCLC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01965275. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
181.	NCT01998061	ClinicalTrials.gov: Zhejiang University: Continuation of TKI With or Without Chemotherapy Beyond Gradual Progression, NCT01998061, ZhejiangU. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998061. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
182.	NCT02002416	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Prognostic Value and Clinical Pathology of c-MET Expression and Amplification in Gastric Carcinoma, NCT02002416, C-met in gastric cancer|Amgen. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02002416. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
183.	NCT02015065	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center: Phase II Trial of Vandetanib in Children and Adults With Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors, NCT02015065, 130208|13-C-0208. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02015065. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

184.	NCT02015169	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Phase II Study of Neoadjuvant XELOX + Lapatinib in HER2(+) Gastric Cancer Patients With Liver Metastasis, NCT02015169, 2012-05-078. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02015169. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
185.	NCT02029326	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Biomarker Analysis in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab, NCT02029326, 2009-09-074. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029326. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
186.	NCT02048488	ClinicalTrials.gov: Tesaro I: A Phase I/IIa Open-Label, Dose Escalation and Cohort Expansion Trial of Oral TSR-011 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas, NCT02048488, PR-20-5006-C. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048488. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
187.	NCT02048943	ClinicalTrials.gov: Roswell Park Cancer Institute|National Cancer Institute |Novartis: Dovitinib Lactate, Gemcitabine Hydrochloride, and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Pancreatic Cancer, NCT02048943, I 242513|NCI-2014-00119|P30CA016056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048943. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
188.	NCT02065323	ClinicalTrials.gov: Oscar Goodman JCCoN: A Study of Dovitinib With Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Patients With Metastatic Prostate Cancer Receiving Primary ADT, NCT02065323, CCCN-PC1301|CTKI258AUS18T. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02065323. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
189.	NCT02069418	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Angers|University Hospital, Tours|Army Hospital, Percy|Créteil Hospital|University Hospital, Rouen|Central Hospital, Nancy, France|University Hospital, Toulouse|University Hospital, Bordeaux: Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient, NCT02069418, PHRC 2012-01|2013-001301-87. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069418. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
190.	NCT02071940	ClinicalTrials.gov: The Christie NHS Foundation Trust: PLX3397 KIT in Acral aNd mucOsal Melanoma, NCT02071940, 11_DOG12_56. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02071940. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
191.	NCT02084732	ClinicalTrials.gov: Instituto Nacional de Cancerologia C: Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study,	A1 - Patientenpopulation

		NCT02084732, 410-30610-258. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02084732. Aufgerufen am: 09.06.2020	
192.	NCT02094261	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours, NCT02094261, D5160C00002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094261. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
193.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
194.	NCT02108782	ClinicalTrials.gov: Academic and Community Cancer Research United|National Cancer Institute: Dovitinib Lactate in Treating Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors, NCT02108782, RU021205I|NCI-2013-02388. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02108782. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
195.	NCT02113319	ClinicalTrials.gov: University Hospital A: Study to Assess Dasatinib in Patients With Core Binding Factors Acute Myelogenous Leukemia, NCT02113319, CHUpromoteur2006-08. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02113319. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
196.	NCT02122913	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer, NCT02122913, 20288|LOXO-TRK-14001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122913. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
197.	NCT02134379	ClinicalTrials.gov: Charles Porter MoKMC: Dynamic Thoracic Impedance as a Marker for Heart Failure Decompensation, NCT02134379, STUDY00000596. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134379. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
198.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
199.	NCT02138279	ClinicalTrials.gov: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of Non-contact Tonometers for Intraocular Pressure and Corneal Cell Thickness Measurements, NCT02138279,	A1 - Patientenpopulation

		TOPCON-TON-US-0001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02138279. Aufgerufen am: 09.06.2020	
200.	NCT02139579	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University|Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University: Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02139579, 2013-FXY-032. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02139579. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
201.	NCT02151721	ClinicalTrials.gov: Kanazawa University: Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer, NCT02151721, H25-S-I-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151721. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
202.	NCT02151981	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02151981, D5160C00003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151981. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
203.	NCT02164838	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group: VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Axitinib in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors, NCT02164838, ADVL1315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164838. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
204.	NCT02171702	ClinicalTrials.gov: Boehringer Ingelheim: Dose Escalation Study of Oral Treatment With BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours, NCT02171702, 1200.3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02171702. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
205.	NCT02185274	ClinicalTrials.gov: Max-Planck-Institute of Psychiatry|University of Erlangen-Nürnberg Medical School|Institute for Sex Research and Forensic Psychiatry, Hamburg, Germany|Hormon-und Stoffwechselzentrum München, Munich, Germany: Observational Study on Metabolism and Psychopathology in Transsexual Patients, NCT02185274, MPIP-ENDO1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02185274. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
206.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
207.	NCT02219711	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Phase 1/1b Study of MGCD516 in Patients With	A2 - Intervention

		Advanced Cancer, NCT02219711, 516-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT02219711. Aufgerufen am: 09.06.2020	
208.	NCT02228369	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02228369, D6030C00001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228369. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
209.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
210.	NCT02228811	ClinicalTrials.gov: Deciphera Pharmaceuticals LLC: A Study of DCC-2701 in Participants With Advanced Solid Tumors, NCT02228811, DCC-2701-01-001. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02228811. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
211.	NCT02229071	ClinicalTrials.gov: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd|Tigermed Consulting Co., Ltd: Safety and Efficacy of Donafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma, NCT02229071, ZGDH1B. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT02229071. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
212.	NCT02252302	ClinicalTrials.gov: University of British Columbia|Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine |Natural Sciences and Engineering Research Council CBC: Exercise in Air Pollution and Lung Health in Asthmatics, NCT02252302, H13-01079. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02252302. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
213.	NCT02272127	ClinicalTrials.gov: Nanfang Hospital of Southern Medical University: Study of Chemotherapy Plus Icotinib to Treat EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer, NCT02272127, NFEC-2014-069. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02272127. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
214.	NCT02274337	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|Acea Bio Co., Ltd.|Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co., Ltd.: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02274337, AC0010-phaseI. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02274337. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
215.	NCT02275182	ClinicalTrials.gov: The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University: Impact of Dexmedetomidine on the Post-Operative Cognition Dysfunction(POCD) in Geriatric	A1 - Patientenpopulation

		Patients, NCT02275182, 201401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275182. Aufgerufen am: 09.06.2020	
216.	NCT02279433	ClinicalTrials.gov: AnHeart Therapeutics Inc.: A First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DS-6051b, NCT02279433, DS6051-A-U101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02279433. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
217.	NCT02296125	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca|Parexel: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, NCT02296125, D5160C00007|2014-002694-11|U1111-1160-2242. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296125. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
218.	NCT02296879	ClinicalTrials.gov: Young Suk Park|Samsung Medical Center: A Multicenter, Open Label, Phase I Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous SAIT301 in Subjects With Advanced c-MET Positive (+) Solid Tumors Followed by Expansion in Selected Tumor Types, NCT02296879, 2014-09-077. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
219.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
220.	NCT02326285	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|AstraZeneca: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIB, NCT02326285, AIO-TRK-0214|2014-005595-28|IISR ESR-14-10598. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326285. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
221.	NCT02334904	ClinicalTrials.gov: University of British Columbia|Vancouver Coastal Health: Comparison of Aripiprazole Versus Risperidone on Brain Morphology Using MRI, NCT02334904, H14-01075. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02334904. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
222.	NCT02340611	ClinicalTrials.gov: University Health Network T: A Study of Cediranib and Olaparib at the Time Ovarian Cancer Worsens on Olaparib, NCT02340611, e-Volve. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340611. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
223.	NCT02350361	ClinicalTrials.gov: Peking University Third Hospital: Endostar Combination With	A1 - Patientenpopulation

		Chemotherapy and EGFR-TKI in Lung Cancer Rechallenging Treatment After Acquired Resistance, NCT02350361, PekingUTH-LL01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350361. Aufgerufen am: 09.06.2020	
224.	NCT02353741	ClinicalTrials.gov: Xinqiao Hospital of Chongqing: Concurrent EGFR-TKIs and Thoracic Radiation Therapy in Active EGFR Mutation for 1st Line Treatment of Stage IV NSCLC, NCT02353741, XQonc-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02353741. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
225.	NCT02404584	ClinicalTrials.gov: Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes: The Pharmacokinetic Variability of Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cancer, NCT02404584, LOCAL/2014/LM-01bis|2014-005534-55. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404584. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
226.	NCT02418234	ClinicalTrials.gov: First People's Hospital of Hangzhou: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure, NCT02418234, HZFH CA15-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418234. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
227.	NCT02419378	ClinicalTrials.gov: University Hospital Muenster|Genzyme, a Sanofi Company: Alemtuzumab in Autoimmune Inflammatory Neurodegeneration: Mechanisms of Action and Neuroprotective Potential, NCT02419378, UKM12_0026|U1111-1156-6489. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419378. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
228.	NCT02421185	ClinicalTrials.gov: Janssen Research & Development, LLC: Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493 (Erdafitinib) in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma, NCT02421185, CR106971|42756493HCC1001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02421185. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
229.	NCT02424942	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: First-in-human Study With Ascending Single Intra-articular Doses of GZ389988 in Patients With Painful Osteoarthritis of the Knee, NCT02424942, TDU13828|2014-004805-34|U1111-1163-0806. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02424942. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
230.	NCT02428543	ClinicalTrials.gov: Versailles Hospital: Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia, NCT02428543, 2013-000268-27. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02428543. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
231.	NCT02432898	ClinicalTrials.gov: Topcon Medical Systems I: Non-Invasive Imaging of the Human Eye,	A1 - Patientenpopulation

		NCT02432898, Topcon-001-2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02432898. Aufgerufen am: 09.06.2020	
232.	NCT02433717	ClinicalTrials.gov: National Taiwan University Hospital: A Pharmacokinetic Study of Paliperidone ER, NCT02433717, 201501049MINC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02433717. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
233.	NCT02442349	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific, NCT02442349, D5160C00017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
234.	NCT02454933	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours, NCT02454933, D5165C00001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
235.	NCT02461849	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Patients With Refractory, Metastatic Cancer Harboring KIT Mutation or Amplification to Investigate the Clinical Efficacy and Safety of Imatinib Therapy, NCT02461849, 2013-12-074. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02461849. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
236.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
237.	NCT02476955	ClinicalTrials.gov: ArQule: Open-label Phase 1b Study of ARQ 092 in Combination With Anastrozole, NCT02476955, ARQ 092-102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476955. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
238.	NCT02479490	ClinicalTrials.gov: Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori: PRednisone Plus EVerolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer After Failure of VEGFR -TKI, NCT02479490, IRST189.04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479490. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
239.	NCT02480751	ClinicalTrials.gov: Toray Industries IPI: TRK-100STP PhaseII Clinical Study -Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT02480751, 100CRS01/533-CL-00. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480751. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

240.	NCT02485652	ClinicalTrials.gov: Hanmi Pharmaceutical Company Limited: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of ≥2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung, NCT02485652, HM-EMSI-202|2015-001435-21. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485652. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
241.	NCT02488694	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Boehringer Ingelheim: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer, NCT02488694, AIO-TRK-0114. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488694. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
242.	NCT02500784	ClinicalTrials.gov: Palo Alto Veterans Institute for Research|Alzheimer's Association|Mylan Inc.: Improving Beta-2 Adrenergic Signaling in Alzheimer's Disease, NCT02500784, ASJ0015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500784. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
243.	NCT02510989	ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris|Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France: Phenotypic and Genotypic Characterization of Subjects With Syndromic Obesity: Identifying New Candidate Genes by Exome Sequencing (OBEXOME), NCT02510989, NI130008|2014-A00626-41. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02510989. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
244.	NCT02529995	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients, NCT02529995, D5160C00018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529995. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
245.	NCT02532010	ClinicalTrials.gov: Weill Medical College of Cornell University: Pacritinib Combined With Decitabine or Cytarabine in Older Patients With AML, NCT02532010, 1403014921. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02532010. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
246.	NCT02544633	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Phase 2 Study of MGCD265 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Genetic Alterations in MET, NCT02544633, 265-109. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544633. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
247.	NCT02558348	ClinicalTrials.gov: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of AL3818 in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian or Cervical Cancer (AL3818-US-001), NCT02558348, AL3818-US-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558348. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
248.	NCT02558387	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: Trial of BIBF1120 (Nintedanib) in Patients With Recurrent or Metastatic Salivary Gland Cancer of the Head and Neck, NCT02558387, 2013-	A1 - Patientenpopulation

		120133. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558387. Aufgerufen am: 09.06.2020	
249.	NCT02564380	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Merck Sharp & Dohme Corp.: Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC), NCT02564380, AIO-TRK-0115. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564380. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
250.	NCT02571530	ClinicalTrials.gov: Northwell Health: Super-selective Intra-arterial Cerebral Infusion of Trastuzumab for the Treatment of Cerebral Metastases of HER2/Neu Positive Breast Cancer, NCT02571530, 15-312. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571530. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
251.	NCT02576431	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors, NCT02576431, 20289|LOXO-TRK-15002|2015-003582-28. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576431. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
252.	NCT02584478	ClinicalTrials.gov: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of Adding AL3818 to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian, Fallopian, Primary Peritoneal or Cervical Carcinoma (AL3818-US-002), NCT02584478, AL3818-US-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584478. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
253.	NCT02584647	ClinicalTrials.gov: Gulam Manji|Plexxikon|Columbia University: PLX3397 Plus Sirolimus in Unresectable Sarcoma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors, NCT02584647, AAAO6059|R01FD005745. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584647. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
254.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
255.	NCT02593162	ClinicalTrials.gov: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, Ribavirin and TD-6450 in Participants With Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection, NCT02593162, TRK-450-0201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02593162. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
256.	NCT02595840	ClinicalTrials.gov: Universität Duisburg-Essen: Biomarker Study Accompanying the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE), NCT02595840,	A1 - Patientenpopulation

		EudraCT-Nr. 2014-001983-36. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02595840. Aufgerufen am: 09.06.2020	
257.	NCT02622581	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|AstraZeneca|Celgene Corporation|Merck Sharp & Dohme Corp.|Novartis Pharmaceuticals|Pfizer|Boehringer Ingelheim|Bristol-Myers Squibb|iOMEDICO AG|Eli Lilly and Company|Roche Pharma AG|Takeda|Amgen: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients, NCT02622581, AIO-TRK-0315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622581. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
258.	NCT02624570	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy, NCT02624570, CPKC412AUS56X. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624570. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
259.	NCT02627963	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals I: A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC, NCT02627963, AV-951-15-303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02627963. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
260.	NCT02637687	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children, NCT02637687, 20290|LOXO-TRK-15003|2016-003498-16. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637687. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
261.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
262.	NCT02646020	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Aprepitant vs. Desloratadine in EGFR-TKIs Related Pruritus Treatment, NCT02646020, TAPE001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02646020. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
263.	NCT02648724	ClinicalTrials.gov: Symphogen A/S: Sym015 (Anti-MET) in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies, NCT02648724, Sym015-01|2016-003912-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02648724. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

264.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
265.	NCT02668653	ClinicalTrials.gov: Daiichi Sankyo I: Quizartinib With Standard of Care Chemotherapy and as Continuation Therapy in Patients With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (AML), NCT02668653, AC220-A-U302|2015-004856-24|173667. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668653. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
266.	NCT02675491	ClinicalTrials.gov: Daiichi Sankyo Co., Ltd.|Daiichi Sankyo, Inc.: Phase 1 Study of DS-6051b in Japanese Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors, NCT02675491, DS6051-A-J102|153111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675491. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
267.	NCT02701374	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Efficacy and Safety of TRK-700 in Patient With Post-Herpetic Neuralgia, NCT02701374, 700PNC01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701374. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
268.	NCT02706392	ClinicalTrials.gov: Fred Hutchinson Cancer Research Center|National Cancer Institute: Genetically Modified T-Cell Therapy in Treating Patients With Advanced ROR1+ Malignancies, NCT02706392, 9330|NCI-2015-01753|P30CA015704|P50CA138293|RG9215045. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02706392. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
269.	NCT02711878	ClinicalTrials.gov: Emory University|National Institute of Nursing Research: Healing Hearts and Mending Minds in Older Adults Living With HIV, NCT02711878, IRB00080302|1R01NR014973-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711878. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
270.	NCT02716428	ClinicalTrials.gov: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, TD-6450 and Other Antivirals in Participants With Genotype 1b Hepatitis C Virus Infection, NCT02716428, TRK-450-0203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716428. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
271.	NCT02727283	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Cohort, Dose Escalation Study in Normal Healthy Volunteers, NCT02727283, 204729. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727283. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

272.	NCT02738983	ClinicalTrials.gov: Hangzhou Cancer Hospital: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC, NCT02738983, HangzhouCH04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738983. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
273.	NCT02741765	ClinicalTrials.gov: NYU Langone Health: Exercise and Transcranial Magnetic Stimulation: Increasing Brain Plasticity in Parkinson's Disease, NCT02741765, 15-00712. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741765. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
274.	NCT02755337	ClinicalTrials.gov: Dr. Soetomo General Hospital: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, NCT02755337, Dr. Soetomo General Hospital. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755337. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
275.	NCT02776917	ClinicalTrials.gov: Barbara Parker, MD|Oncternal Therapeutics, Inc|University of California, San Diego: Study of Cirmtuzumab and Paclitaxel for Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Breast Cancer, NCT02776917, 160178. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02776917. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
276.	NCT02777567	ClinicalTrials.gov: AstraZeneca: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy), NCT02777567, D5160R00009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
277.	NCT02789254	ClinicalTrials.gov: Synimmune GmbH: FLYSYN in MRD Positive AML, NCT02789254, FLYSYN_Version 6.1-17.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789254. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
278.	NCT02798991	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind, Repeat Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Gastrointestinal Transit Time and Pharmacodynamic Biomarkers of GSK3179106 in Normal Subjects, NCT02798991, 205181. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02798991. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
279.	NCT02800330	ClinicalTrials.gov: Erasmus Medical Center: The Effects of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Bioavailability of Regorafenib, NCT02800330, EMC16-165. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800330. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
280.	NCT02803554	ClinicalTrials.gov: Ambrosia LLC: Young Donor Plasma Transfusion and Age-Related Biomarkers, NCT02803554, AM-PL-101. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803554. Aufgerufen am: 09.06.2020	
281.	NCT02808676	ClinicalTrials.gov: Lawson Health Research Institute: SYNchronizing Exercises, Remedies in GaIt and Cognition, NCT02808676, 107670. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02808676. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
282.	NCT02811705	ClinicalTrials.gov: Versailles Hospital: Life Quality Study for PFAPA Patient, NCT02811705, P15/13_PFAPA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811705. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
283.	NCT02824133	ClinicalTrials.gov: Assistance Publique - Hôpitaux de Paris: Treatment With AZD4547 for Recurrent Malignant Glioma Expressing FGFR-TACC Gene Fusion", NCT02824133, P140402|2014-005428-81. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824133. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
284.	NCT02840409	ClinicalTrials.gov: The Hospital for Sick Children|Hoffmann-La Roche: Vinblastine +/- Bevacizumab in Children With Unresectable or Progressive Low Grade Glioma (LGG), NCT02840409, 1000052116. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02840409. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
285.	NCT02845271	ClinicalTrials.gov: Genzyme, a Sanofi Company|Sanofi: Proof-of-concept Study to Assess the Efficacy, Tolerability and Safety of a Single Intraarticular Dose of GZ389988 Versus Placebo in Patients With Painful Osteoarthritis of the Knee, NCT02845271, ACT13830|2014-004805-34|U1111-1163-0806. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02845271. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
286.	NCT02855918	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Montpellier|Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France|Sys2Diag, Mixt laboratory CNRS/Alcediag, Montpellier: Blood Biomarkers in Suicidal Behaviour, NCT02855918, UF 9625|2015-A01978-41. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855918. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
287.	NCT02860793	ClinicalTrials.gov: Institut Paoli-Calmettes: Role of PTK-7 in Acute Myeloid Leukemias, NCT02860793, LAM-PTK7-IPC 2013-011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02860793. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
288.	NCT02872961	ClinicalTrials.gov: The University of Texas Health Science Center H: SIBO, Immune Activation, and FGIDs in Children, NCT02872961, HSC-MS-11-0726. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02872961. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
289.	NCT02877368	ClinicalTrials.gov: CHU de Reims: Sarcopenia in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumours, NCT02877368, 2015Ao003. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02877368. Aufgerufen am: 09.06.2020	
290.	NCT02886195	ClinicalTrials.gov: Fujian Cancer Hospital: EGFR-TKIs Combine Chemotherapy as First-line Therapy for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC, NCT02886195, secgolc001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02886195. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
291.	NCT02901301	ClinicalTrials.gov: Yonsei University: Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer, NCT02901301, 4-2016-0190. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02901301. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
292.	NCT02920996	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute|Eli Lilly and Company: Merestinib In Non-Small Cell Lung Cancer And Solid Tumors, NCT02920996, 16-374|I30-MC-E001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02920996. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
293.	NCT02954991	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Phase 2 Study of Glesatinib, Sitravatinib or Mocetinostat in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02954991, MRTX-500. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954991. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
294.	NCT02969876	ClinicalTrials.gov: Massachusetts General Hospital|Takeda: Pattern Separation, Brain Derived Neurotrophic Factors, and Mechanisms of Vortioxetine, NCT02969876, 2016P001243. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02969876. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
295.	NCT02973763	ClinicalTrials.gov: Allist Pharmaceuticals I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02973763, 20161121. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02973763. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
296.	NCT02978859	ClinicalTrials.gov: Matthew Ingham|Mirati Therapeutics Inc.|Columbia University: Sitravatinib in Advanced Liposarcoma and Other Soft Tissue Sarcomas, NCT02978859, AAAQ8661. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978859. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
297.	NCT02990481	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT02990481, 950P1V01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990481. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
298.	NCT02999152	ClinicalTrials.gov: Institut de Cancérologie de la Loire|Institut de Recherche Biomedicale des Armees: Validation of Radio-induced Damage Biomarkers, NCT02999152, 2016-0901|2016-A01446-45. URL: https://clinicaltrials.gov/	A1 - Patientenpopulation

		show/NCT02999152. Aufgerufen am: 09.06.2020	
299.	NCT03002233	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: TRK-820 Study in Subjects on Hemodialysis With or Without Uremic Pruritus, NCT03002233, EU820UPC01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03002233. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
300.	NCT03006003	ClinicalTrials.gov: Taichung Veterans General Hospital: Osteoporosis Treatment in Post-menopausal Women, NCT03006003, CE16256A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03006003. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
301.	NCT03008109	ClinicalTrials.gov: Zaiwen Fan|Air Force General Hospital of the PLA: Endostar Plus EGFR-TKI（Epidermal Growth Factor Receptor—Tyrosine-Kinase Inhibitor） as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC, NCT03008109, AirFGH. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008109. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
302.	NCT03009214	ClinicalTrials.gov: amcure GmbH: A Safety and Pharmacokinetic Phase I/Ib Study of AMC303 in Patients With Solid Tumours, NCT03009214, AMC303-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009214. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
303.	NCT03015246	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: Effects of Buprenorphine/Naloxone Dose on Experimental Stress Reactivity and Opioid Abstinence, NCT03015246, BOS-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03015246. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
304.	NCT03025360	ClinicalTrials.gov: Bayer: Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03025360, 20366. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025360. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
305.	NCT03043248	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: TRK-700 Drug-Drug Interaction Study With Digoxin and Midazolam, NCT03043248, 700P1C03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043248. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
306.	NCT03044626	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Bristol-Myers Squibb: Fostering Efficacy of Anti - PD-1 - Treatment: Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced NSCLC, NCT03044626, AIO-YMO/TRK-0415|2015-005741-31|CA209-430. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044626. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
307.	NCT03050411	ClinicalTrials.gov: Peking University Third Hospital: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03050411,	A1 - Patientenpopulation

		IRB00006761-2016162. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050411. Aufgerufen am: 09.06.2020	
308.	NCT03050437	ClinicalTrials.gov: Samsung Medical Center: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI, NCT03050437, 2012-12-035. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050437. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
309.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
310.	NCT03088878	ClinicalTrials.gov: University of California, San Diego|California Institute for Regenerative Medicine |Oncternal Therapeutics, Inc: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies, NCT03088878, 170127. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088878. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
311.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
312.	NCT03093116	ClinicalTrials.gov: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements, NCT03093116, TPX-0005-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093116. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
313.	NCT03114228	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML), NCT03114228, CPKC412A2001X. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03114228. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
314.	NCT03123484	ClinicalTrials.gov: China Medical University, China|The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University|The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University|Liaoning Tumor Hospital & Institute|Shengjing Hospital|General Hospital of Shenyang Military Region: β-elemene Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant NSCLC, NCT03123484, CLOG1702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123484. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

315.	NCT03135054	ClinicalTrials.gov: The University of Hong Kong: Combination of Quizartinib and Omacetaxine Mepesuccinate for AML Carrying FLT3-ITD, NCT03135054, AML005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135054. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
316.	NCT03138083	ClinicalTrials.gov: Octimet Oncology N.V.: OMO-1 in Solid Malignancies, NCT03138083, OMO1.01.02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138083. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
317.	NCT03154086	ClinicalTrials.gov: GlaxoSmithKline: A Phase 1, First Time in Human (FTIH) Study to Evaluate GSK3352589, a REarranged During Transfection (RET) Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Healthy Volunteers, NCT03154086, 207440. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154086. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
318.	NCT03155620	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial), NCT03155620, NCI-2017-01251|APEC1621SC|U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
319.	NCT03182257	ClinicalTrials.gov: Ono Pharmaceutical Co. Ltd: Study of ONO-7579 in Patients With Advanced Solid Tumors/ NTRK Gene Fusion Positive Advanced Solid Tumors, NCT03182257, ONO-7579-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03182257. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
320.	NCT03187093	ClinicalTrials.gov: Oleg Levada|State Institution ZMAoP-GEMoHoU: Cognitive Dysfunction in MDD Patients, NCT03187093, 11031215. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03187093. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
321.	NCT03206463	ClinicalTrials.gov: Yale University: Cognitive and Psychophysiological Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Bipolar Disorder, NCT03206463, 2000020272. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206463. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
322.	NCT03206931	ClinicalTrials.gov: Bayer: Expanded Access to Provide Selitrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03206931, 21002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206931. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
323.	NCT03213704	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH	A2 - Intervention

		Treatment Trial), NCT03213704, NCI-2017-01264|APEC1621A|U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213704. Aufgerufen am: 09.06.2020	
324.	NCT03215511	ClinicalTrials.gov: Bayer: A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Selitrectinib in Children and Adults That May Treat Cancer, NCT03215511, 20810|LOXO-EXT-17005|2017-004246-20. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03215511. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
325.	NCT03231501	ClinicalTrials.gov: Hutchison Medipharma Limited: HMPL-813 in Treating Patients With Glioblastoma, NCT03231501, 2016-813-00CH3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03231501. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
326.	NCT03292250	ClinicalTrials.gov: Seoul National University Hospital|Korean Cancer Study Group|Chungnam National University Hospital: Korean Cancer Study Group: Translational bIomarker Driven UMbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)], NCT03292250, KCSG-TRIUMPH. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292250. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
327.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
328.	NCT03304457	ClinicalTrials.gov: All India Institute of Medical Sciences B: Lurasidone Vs Olanzapine on Neurotrophic Biomarkers and Cardiometabolic Parameters in Unmedicated Schizophrenia, NCT03304457, T/IM-F/17-18/29. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03304457. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
329.	NCT03309462	ClinicalTrials.gov: Shanghai Chest Hospital: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy, NCT03309462, SHCHE201701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03309462. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
330.	NCT03316599	ClinicalTrials.gov: Dana-Farber Cancer Institute|AVEO Pharmaceuticals I: Study of Gemcitabine, Nab-paclitaxel, and Ficlatuzumab (AV-299) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer, NCT03316599, 17-406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03316599. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
331.	NCT03324373	ClinicalTrials.gov: Yousef Zakharia|Eisai Inc.|University of Iowa: Lenvatinib and	A1 - Patientenpopulation

		Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC), NCT03324373, 201710801. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03324373. Aufgerufen am: 09.06.2020	
332.	NCT03345810	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|AstraZeneca|Celgene: Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION), NCT03345810, AIO-YMO/TRK-0416|2016-003963-20|ESR-15-11003|AX-CL-NSCLC-AIO-008260. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345810. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
333.	NCT03346330	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), Food-effect of TRK-750, NCT03346330, 750P1C01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03346330. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
334.	NCT03374475	ClinicalTrials.gov: Janssen Research & Development, LLC: A Study to Investigate the Antidepressant Mechanism-of-action of JNJ-42847922 in Participants With Major Depressive Disorder, NCT03374475, CR108382|2017-002633-28|42847922MDD1009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03374475. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
335.	NCT03375320	ClinicalTrials.gov: National Cancer Institute: Cabozantinib S-malate in Treating Patients With Neuroendocrine Tumors Previously Treated With Everolimus That Are Locally Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery, NCT03375320, NCI-2017-02297|A021602|U10CA180821. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375320. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
336.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
337.	NCT03379727	ClinicalTrials.gov: Novartis Pharmaceuticals|Novartis: Study to Assess the Safety and Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Combination With Standard Chemotherapy During Induction and Consolidation Followed by 12 Months of Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia, NCT03379727, CPKC412A2408|2016-004440-12. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379727. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

338.	NCT03382418	ClinicalTrials.gov: National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Evaluating the Safety and Immunogenicity of an HIV Vaccine (gp145 C.6980) in Healthy, HIV-Uninfected Adults in the United States, NCT03382418, HVTN 122|12030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03382418. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
339.	NCT03382795	ClinicalTrials.gov: Korea University Guro Hospital|Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.: Retreatment With Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor in EGFR Mutation Positive Patients, NCT03382795, MLCSG2017001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03382795. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
340.	NCT03389815	ClinicalTrials.gov: Qilu Pharmaceutical Co. L: A Study Evaluates the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of WX-0593 in Advanced Solid Tumor Patients, NCT03389815, WX0593-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389815. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
341.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
342.	NCT03401307	ClinicalTrials.gov: University of Southern Denmark|Region of Southern Denmark: Central and Peripheral Nervous System Changes as Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis, NCT03401307, SDUSF-2016-106 - (660). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401307. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
343.	NCT03428022	ClinicalTrials.gov: Shenzhen People's Hospital: Apatinib Combined With EGFR-TKI for Advanced Slow-progressed EGFR-TKI Resistant NSCLC, NCT03428022, AFLC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428022. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
344.	NCT03428217	ClinicalTrials.gov: Calithera Biosciences I: CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, NCT03428217, CX-839-008. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428217. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
345.	NCT03439774	ClinicalTrials.gov: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of the Topcon Tonometers CT-800 and TRK-2P and the Haag-Streit Goldmann Manual Tonometer and Topcon SP-1P, NCT03439774, Topcon-TON-US-0002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439774. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
346.	NCT03449173	ClinicalTrials.gov: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano: Trial of Sunitinib in Patients With Type B3 Thymoma or	A1 - Patientenpopulation

		Thymic Carcinoma in Second and Further Lines (Style Trial), NCT03449173, INT 165-16. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03449173. Aufgerufen am: 09.06.2020	
347.	NCT03452150	ClinicalTrials.gov: InventisBio Inc.: D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study, NCT03452150, XY-101. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03452150. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
348.	NCT03454243	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche: Oral Immunomodulatory Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, NCT03454243, RXDX-106-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03454243. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
349.	NCT03461185	ClinicalTrials.gov: Xinqiao Hospital of Chongqing: Anti-angiogenesis Combine With EGFR-TKI in Advanced Non-squamous Non Small Cell Lung Cancer, NCT03461185, xinqiao2018001. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03461185. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
350.	NCT03474263	ClinicalTrials.gov: Implicit Bioscience: IC14 for Rapidly Progressive Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), NCT03474263, ALS02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03474263. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
351.	NCT03487263	ClinicalTrials.gov: Implicit Bioscience|Royal Brisbane and Women's Hospital: Dose-Escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of IC14 in Motor Neurone Disease, NCT03487263, ALS01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03487263. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
352.	NCT03502850	ClinicalTrials.gov: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of ASK120067 in Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer, NCT03502850, ASK-LC-120067-I/II. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502850. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
353.	NCT03508453	ClinicalTrials.gov: Implicit Bioscience: IC14 for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis, NCT03508453, ALS03. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03508453. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
354.	NCT03516214	ClinicalTrials.gov: University of Cologne: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations, NCT03516214, Uni-Koeln-1784|2016-003944-35|AIO-TRK-0216. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516214. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
355.	NCT03521401	ClinicalTrials.gov: Oklahoma State University|National Institute of General Medical Sciences: Effects of Exercise on Young Adult Women With ACEs: an Integrative Pilot Study,	A1 - Patientenpopulation

		NCT03521401, ED17157|P20GM109097. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03521401. Aufgerufen am: 09.06.2020	
356.	NCT03532698	ClinicalTrials.gov: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03532698, COAST 2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
357.	NCT03543683	ClinicalTrials.gov: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat 1st Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC, NCT03543683, COAST 1. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03543683. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
358.	NCT03556228	ClinicalTrials.gov: VM Oncology, LLC: Oral TrkA Inhibitor VMD-928 for Treatment of Advanced Adult Solid Tumors or Lymphoma, NCT03556228, VMO-01C. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03556228. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
359.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
360.	NCT03606174	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.: Study of Sitravatinib and Nivolumab in Urothelial Carcinoma, NCT03606174, 516-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03606174. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
361.	NCT03607955	ClinicalTrials.gov: Washington University School of Medicine|Aravive, Inc.: Paclitaxel + Carboplatin With AVB-S6-500 in Women With Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy, NCT03607955, 18-x211. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03607955. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
362.	NCT03623750	ClinicalTrials.gov: Instituto Oncológico Dr Rosell|Bioven Limited|MFAR: E GFR TKI and EGF-P TI C Ombination in EGFR mutA nt NSCL C, NCT03623750, MedOPP137|2017-003237-28. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03623750. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
363.	NCT03624309	ClinicalTrials.gov: Hunan Cancer Hospital|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.|Hunan Provincial People's Hospital: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-small-cell Lung Cancer, NCT03624309, ALTER-L018.	A1 - Patientenpopulation

		URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03624309. Aufgerufen am: 09.06.2020	
364.	NCT03631862	ClinicalTrials.gov: Zhengzhou University: Treatment of Newly Diagnosed Peripheral T-cell Lymphoma, NCT03631862, hnslblzlzx2018-5. URL: https://clinicaltrials.gov /show/NCT03631862. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
365.	NCT03639896	ClinicalTrials.gov: The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University|Hangzhou Cancer Hospital: Endothelial Injury Mechanism in Elderly Patients Undergoing Major Surgery, NCT03639896, 7742. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03639896. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
366.	NCT03653546	ClinicalTrials.gov: Alpha Biopharma Co., Ltd.: First Line Treatment in EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC Patients With Central Nervous System Metastases, NCT03653546, AZD3759-003. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03653546. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
367.	NCT03654027	ClinicalTrials.gov: First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University: Anlotinib Plus Docetaxel for the Treatment of EGFR/ALK/ROS1 Mutation-negative Advanced Nonsquamous NSCLC, NCT03654027, ALTER-L019. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03654027. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
368.	NCT03673501	ClinicalTrials.gov: Deciphera Pharmaceuticals LLC: A Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Advanced GIST Patients After Treatment With Imatinib, NCT03673501, DCC-2618-03-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03673501. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
369.	NCT03685448	ClinicalTrials.gov: Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group: ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB), NCT03685448, ANZUP1802. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03685448. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
370.	NCT03713593	ClinicalTrials.gov: Merck Sharp & Dohme Corp.|Eisai Inc.: Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib as First-line Therapy in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-002/E7080-G000-311/LEAP-002), NCT03713593, 7902-002|MK-7902-002|2018-002983-26|E7080-G000-311|LEAP-002|194590. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03713593. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
371.	NCT03720665	ClinicalTrials.gov: University Medical Center Goettingen: Cortical Excitability Changes on the Sensorimotor Cortex Induced by Caffeine	A1 - Patientenpopulation

		Consumption: A TMS Study, NCT03720665, UMCGoettingen. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03720665. Aufgerufen am: 09.06.2020	
372.	NCT03726736	ClinicalTrials.gov: Yong Fang|Zhejiang Provincial People's Hospital|Zhejiang Cancer Hospital|Ningbo No. 1 Hospital|Ningbo No.2 Hospital|The First Hospital of Jiaxing|Huizhou Municipal Central Hospital|Sir Run Run Shaw Hospital: Anlotinib Combined With Docetaxel Versus Docetaxel for Previous Treated Advanced NSCLC, NCT03726736, ALTER-L016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03726736. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
373.	NCT03727802	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of TRK-250 for Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, NCT03727802, 250IPF01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727802. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
374.	NCT03727867	ClinicalTrials.gov: Haihua Yang|Taizhou Hospital: Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Early Stereotactic Body Radiation Therapy to the Primary Tumor in Advanced Non-small Cell Lung Cancer, NCT03727867, Target-SBRT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727867. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
375.	NCT03728374	ClinicalTrials.gov: First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University: Anlotinib Hydrochloride as Second-line Therapy in Elderly Patients With EGFR Wild-type Lung Adenocarcinoma, NCT03728374, FirstWenzhouMU. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03728374. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
376.	NCT03735264	ClinicalTrials.gov: The Affiliated Hospital of Qingdao University|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Combined With Docetaxel for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer（ALTER-L034）, NCT03735264, ALTER-L034. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03735264. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
377.	NCT03750916	ClinicalTrials.gov: Qilu Hospital of Shandong University|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Combined With Docetaxel for Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03750916, ALTER-L035. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03750916. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
378.	NCT03755869	ClinicalTrials.gov: First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University|Tang-Du Hospital|Yan'an University Affiliated Hospital: Study of Anlotinib in Non-squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line（ALTER-L020	A1 - Patientenpopulation

		〉, NCT03755869, XJTU1AF2018LSK-073. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03755869. Aufgerufen am: 09.06.2020	
379.	NCT03757845	ClinicalTrials.gov: Maine Medical Center: Effects of Mediterranean Diet Intervention in Diabetic Heart Disease, NCT03757845, 1242439-2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03757845. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
380.	NCT03772951	ClinicalTrials.gov: Shanghai Mental Health Center: The Efficacy of Computerized Cognitive Remediation Therapy for Chronic Schizophrenia, NCT03772951, HKQ201813. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03772951. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
381.	NCT03774238	ClinicalTrials.gov: University Hospital M: Determinants of the Vascular Response to Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients, NCT03774238, UF7699. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03774238. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
382.	NCT03778138	ClinicalTrials.gov: Henan Provincial People's Hospital|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.: Study of Anlotinib Combined With Pemetrexed in Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC, NCT03778138, ALTER-L025. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03778138. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
383.	NCT03778853	ClinicalTrials.gov: LanZhou University|General Hospital of Ningxia Medical University: Study of Anlotinib in Advanced Non-squamous NSCLC Patients in the Elderly Without Systemic Chemotherapy (ALTER-L006), NCT03778853, 20180049. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03778853. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
384.	NCT03790228	ClinicalTrials.gov: Henan Cancer Hospital|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Combined With Pemetrexed And Carboplatin as First-line Treatment in Advanced Nonsquamous NSCLC, NCT03790228, ALTER L012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT03790228. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
385.	NCT03792542	ClinicalTrials.gov: Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University|Zhejiang Cancer Hospital|Ningbo No.2 Hospital|Hangzhou Third Hospital|Jiangsu Provincial People's Hospital|Jiangsu Cancer Institute & Hospital|The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School: Anlotinib Hydrochloride For Advanced Soft Tissue Sarcoma Patients Who Do Not Receive Chemotherapy, NCT03792542, ALTER-S003. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT03792542. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

386.	NCT03795688	ClinicalTrials.gov: Vibe G Frøkjær, MD, PhD|Center for Integrated Molecular Brain Imaging, Copenhagen, Denmak|Mental Health Centre Copenhagen|University of Copenhagen|Rigshospitalet, Denmark: The Role of Sex Steroids and Serotonin Brain Dynamics in Perinatal Mental Health, NCT03795688, PND1|H-18029563. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03795688. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
387.	NCT03802240	ClinicalTrials.gov: Innovent Biologics Co. Ltd.: Sintilimab ± IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed + Cisplatin) for EGFRm + Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous NSCLC Patients After EGFR-TKI Treatment Failure, NCT03802240, CIBI338A301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03802240. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
388.	NCT03811054	ClinicalTrials.gov: Beijing Chest Hospital: The Efficacy and Drug Resistance Molecular Biology of Apatinib Combined With EGFR-TK1 Treated for Advanced Slow-progressed Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03811054, BeijingCH002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03811054. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
389.	NCT03813082	ClinicalTrials.gov: University of Zurich: Age-related Changes in Sleep-wake Regulation, NCT03813082, PSS-Sleep. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03813082. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
390.	NCT03815474	ClinicalTrials.gov: Liaoning Tumor Hospital & Institute|First Hospital of China Medical University|Dalian Municipal Central Hospital|The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University|China-Japan Friendship Hospital|The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University|Second Hospital of Jilin University|Daqing Oil Field Hospital: Anlotinib Hydrochloride Combined With Epirubicin and Ifosfamide for Soft Tissue Sarcoma Patients, NCT03815474, KY2018012. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03815474. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
391.	NCT03823807	ClinicalTrials.gov: Nanjing Sanhome Pharmaceutical, Co., Ltd.: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SH-1028 in Locally Advanced or Metastatic NSCLC, NCT03823807, SHC013-II-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823807. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
392.	NCT03824080	ClinicalTrials.gov: GWT-TUD GmbH|Groupe Francophone des Myelodysplasies|VU University Medical Center|BerGenBio ASA: Evaluating the Efficacy and Safety of Bemcentinib in Patients With Myelodysplastic Syndromes, NCT03824080, BERGAMO_GWT12470_2017. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT03824080. Aufgerufen am: 09.06.2020	
393.	NCT03825705	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study on Safety and Efficacy of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsule in Patients With Advanced Biliary Adenocarcinoma/Hepatocellular Carcinoma, NCT03825705, TQB2450-Ib-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03825705. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
394.	NCT03834961	ClinicalTrials.gov: Children's Oncology Group|National Cancer Institute: Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia, NCT03834961, ADVL1823|NCI-2019-00015|U10CA180886. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834961. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
395.	NCT03845270	ClinicalTrials.gov: Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique: Her2-positive Lung Cancer Treated With Dedicated Drug, NCT03845270, IFCT-1703. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03845270. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
396.	NCT03851614	ClinicalTrials.gov: University Health Network T: Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT03851614, DAPPER-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03851614. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
397.	NCT03861156	ClinicalTrials.gov: InventisBio Inc.: D-0316 in Patients With EGFR Positive Non Small Cell Lung Cancer, NCT03861156, IBIO-102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03861156. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
398.	NCT03862547	ClinicalTrials.gov: University Of Perugia|Ester Illiano, MD|Mario Rende,Full Professor|Alessandra Psitilli, Researcher|Anna Stabile, Researcher: NGF, TrKA,p75NTR in Men With ED and Diabetes With or Without MS, NCT03862547, DE1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03862547. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
399.	NCT03865511	ClinicalTrials.gov: Nantes University Hospital|AstraZeneca: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib, NCT03865511, RC18_0287. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865511. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
400.	NCT03866252	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland|Department of Psychiatry Basel: LSD Therapy for Persons Suffering From Major Depression, NCT03866252, BASEC 2018-	A1 - Patientenpopulation

		02370. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03866252. Aufgerufen am: 09.06.2020	
401.	NCT03872947	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT03872947, 950P1V02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872947. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
402.	NCT03890068	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Anlotinib Hydrochloride for Soft Tissue Sarcoma Patients, NCT03890068, SunYat-senU-anlotinib. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03890068. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
403.	NCT03890133	ClinicalTrials.gov: Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences: Exploration the Mechanism of Ba-Duan-Jin Therapy in the Management of Fibromyalgia, NCT03890133, 81873294. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03890133. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
404.	NCT03906071	ClinicalTrials.gov: Mirati Therapeutics Inc.|Bristol-Myers Squibb: Phase 3 Study of Sitravatinib Plus Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, NCT03906071, 516-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906071. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
405.	NCT03910127	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer（NSCLC）, NCT03910127, TQB2450-Ib-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03910127. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
406.	NCT03912987	ClinicalTrials.gov: University of Miami|National Institutes of Health |National Institute of Neurological Disorders and Stroke: TRIAL READY (Clinical Trial Readiness), NCT03912987, 20180908|U01NS107027. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03912987. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
407.	NCT03938012	ClinicalTrials.gov: National University Hospital S: Evaluating Mutations in MET and TP53 Among Patients Diagnosed With Squamous Cell Carcinoma, NCT03938012, 2017/00640. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03938012. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
408.	NCT03957551	ClinicalTrials.gov: Yousef Zakharia|Exelixis|University of Iowa: Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma, NCT03957551, 201904712. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03957551. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

409.	NCT03978338	ClinicalTrials.gov: Peking Union Medical College Hospital|Zhitong Biopharma CO.,LTD: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brain Polypeptide Solution in Mild Alzheimer's Disease, NCT03978338, HS-1959. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03978338. Aufgerufen am: 09.06.2020	a1 - Patientenpopulation
410.	NCT03983928	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in the Treatment of Mutation Positive Lung Cancer, NCT03983928, TQB2450-Ib-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983928. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
411.	NCT03990454	ClinicalTrials.gov: SignalChem Lifesciences Corporation: Safety Study of SLC-391 in Subjects With Solid Tumors, NCT03990454, SLC-391-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03990454. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
412.	NCT03991520	ClinicalTrials.gov: University of California SD: Pilot Study of the IL-1 Antagonist Anakinra for the Treatment of Endometriosis Related Symptoms, NCT03991520, 182006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991520. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
413.	NCT03991871	ClinicalTrials.gov: National Cardiovascular Center Harapan Kita Hospital Indonesia: HARapan kiTa ECP (External Counter Pulsation) Study HARTEC Study, NCT03991871, HARTEC Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991871. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
414.	NCT03991975	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Subjects With Advanced Acral Malignant Melanoma, NCT03991975, TQB2450-Ib-09. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991975. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
415.	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 am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
416.	NCT03996408	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Subjects With Advanced Cholangiocarcinoma, NCT03996408, TQB2450-Ib-08. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03996408. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
417.	NCT04004975	ClinicalTrials.gov: Shandong Cancer Hospital and Institute: Clinical Study on the Treatment of Recurrent Glioblastoma With Anlotinib,	A1 - Patientenpopulation

		NCT04004975, ShandongCHI006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04004975. Aufgerufen am: 09.06.2020	
418.	NCT04007835	ClinicalTrials.gov: Guangdong Association of Clinical Trials|Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Treating Advanced NSCLC Patients With Acquired Resistance to EGFR-TKI, NCT04007835, CTONG1803. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007835. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
419.	NCT04010240	ClinicalTrials.gov: Institut Bergonié|Bayer: A Retrospective Study to Determine the Incidence of NTRK Fusions. NTRK Study, NCT04010240, IB2015-NTRK|MR 0112040319. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010240. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
420.	NCT04011670	ClinicalTrials.gov: University Medical Center Goettingen: Neuroplastic Alterations of the Motor Cortex by Caffeine, NCT04011670, 33/3/19. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04011670. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
421.	NCT04012411	ClinicalTrials.gov: University Hospital M: Study of BDNF Pathway Biomarkers in the Cerebrospinal Fluid in Patients With Huntington's Disease, NCT04012411, 19_0081. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04012411. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
422.	NCT04012827	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University|Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.: Apatinib Mesylate Combined With Doxorubicin and Ifosfamide in Advanced Soft-tissue Sarcoma, NCT04012827, SunYat-senU-apatinib. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04012827. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
423.	NCT04014257	ClinicalTrials.gov: National OncoVenture|Handok Inc.|CMG Pharmaceutical Co. Ltd: A Phase 1 Study of NOV1601(CHC2014) in Adult Subjects With Solid Organ Malignancies, NCT04014257, NOV160101-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014257. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
424.	NCT04045522	ClinicalTrials.gov: Shengjing Hospital|Liaoning Tumor Hospital & Institute|The People's Hospital of Liaoning Province: Study on Bisphosphonates Targeting Triple-negative Breast Cancer, NCT04045522, Shengjing_001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04045522. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
425.	NCT04046003	ClinicalTrials.gov: Texas Tech University Health Sciences Center: Tai Chi for Knee OA Pain Management: a Mechanistic Study, NCT04046003, Tai Chi for Knee OA pain.	A1 - Patientenpopulation

		URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04046003. Aufgerufen am: 09.06.2020	
426.	NCT04046614	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH: Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology, NCT04046614, AIO-TRK-0117. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04046614. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
427.	NCT04070443	ClinicalTrials.gov: Centre Leon Berard: Safety and Efficacy of Ponatinib Followed by Imatinib in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase, NCT04070443, ET18000120 (TIPI). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070443. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
428.	NCT04073537	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule Combined With Chemotherapy in Subjects With Squamous Non-small Cell Lung Cancer, NCT04073537, ALTN-03-III-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04073537. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
429.	NCT04073550	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule in Subjects With Small Cell Lung Cancer, NCT04073550, ALTN-12-III-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04073550. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
430.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
431.	NCT04085315	ClinicalTrials.gov: Collin Blakely|Takeda|University of California, San Francisco: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer, NCT04085315, 19655. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085315. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
432.	NCT04092673	ClinicalTrials.gov: Effector Therapeutics: Study of eFT226 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumor Malignancies, NCT04092673, eFT226-0002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04092673. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
433.	NCT04094610	ClinicalTrials.gov: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations, NCT04094610, TPX-0005-07. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094610. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
434.	NCT04097093	ClinicalTrials.gov: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC:	A1 - Patientenpopulation

		Long-term Surival of GIST Patients ≥ 10 Years on Imatinib, NCT04097093, EORTC 1826-STBSG. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04097093. Aufgerufen am: 09.06.2020	
435.	NCT04100330	ClinicalTrials.gov: AVEO Pharmaceuticals, Inc.|Biodesix, Inc.: A Study of Ficlatuzumab With HiDAC and HiDAC Alone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, NCT04100330, AV-299-19-207. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04100330. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
436.	NCT04116242	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland|Swiss National Science Foundation: MERTK Signalling in Monocytes/Macrophages in Patients With Liver Disease, NCT04116242, EKSG 15/074; me19Bernsmeier2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116242. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
437.	NCT04116541	ClinicalTrials.gov: Centre Leon Berard: A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors, NCT04116541, ET19-073 (MegaMOST)|2019-001494-88. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116541. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
438.	NCT04142437	ClinicalTrials.gov: Bayer: Study to Learn More About the Safety and Effectiveness of the Drug VITRAKVI During Routine Use in Patients With TRK Fusion Cancer Which is Locally Advanced or Spread From the Place Where it Started to Other Places in the Body, NCT04142437, 20324. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04142437. Aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
439.	NCT04143607	ClinicalTrials.gov: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L: ASK120067 Versus Gefitinib as First-line Treatment for EGFRm Locally Advanced or Metastatic NSCLC, NCT04143607, ASK-LC-120067-F-III. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04143607. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
440.	NCT04148898	ClinicalTrials.gov: Second Affiliated Hospital of Nanchang University|Nanchang University: Osimertinib With or Without Bevacizumab for EGFR- Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis, NCT04148898, YC2019-S087. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148898. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
441.	NCT04151342	ClinicalTrials.gov: University Health Network, Toronto|Takeda Canada, Inc.|Applied Health Research Centre|Programs for Assessment of Technology in Health Research Institute: CAnadian CAncers With Rare Molecular Alterations (CARMA) - Basket Real-world Observational Study (BROS), NCT04151342, CARMA-BROS|18-5902. URL: https://	A7 - Publikationstyp

		clinicaltrials.gov/show/NCT04151342. Aufgerufen am: 09.06.2020	
442.	NCT04172805	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Anlotinib Combined With Toripalimab in Refractory and Advanced Soft-tissue Sarcoma, NCT04172805, SunYat-senU-anlotinib &pd-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04172805. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
443.	NCT04179656	ClinicalTrials.gov: Tianjin Medical University Second Hospital|Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.: The Basket Study of Pyrotinib Maleate for HER2-Postive Solid Tumor, NCT04179656, BP-HER2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04179656. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
444.	NCT04179890	ClinicalTrials.gov: Boehringer Ingelheim: The Study Observes How Long Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Benefit From Treatment With Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) When Given Either for Uncommon Mutations or for Common Mutations in the Sequence Afatinib Followed by Osimertinib, NCT04179890, 1200-0316. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04179890. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
445.	NCT04180969	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: rTMS of Limbic Circuitry in Stress Modulation in Healthy Volunteers, NCT04180969, TSM-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04180969. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
446.	NCT04181515	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: Using rTMS to Explore Neural Mechanisms of Stress-Induced Opioid Use, NCT04181515, OTC-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04181515. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
447.	NCT04184921	ClinicalTrials.gov: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat EGFR Mutation NSCLC Patients, NCT04184921, COAST 3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04184921. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
448.	NCT04195204	ClinicalTrials.gov: Beijing Chao Yang Hospital: A Pilot Trial Evaluating the Effect of Tropisetron on Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery, NCT04195204, 29847819. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT04195204. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
449.	NCT04199468	ClinicalTrials.gov: Yale University: THC and Ketamine Effects in Humans: Relation to Neural Oscillations and Psychosis, NCT04199468, 2000025927. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04199468. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
450.	NCT04203719	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib and AK105 Injection in Subjects With	A1 - Patientenpopulation

		Advanced Head, Neck and Chest Cancer, NCT04203719, ALTN-AK105-II-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04203719. Aufgerufen am: 09.06.2020	
451.	NCT04204850	ClinicalTrials.gov: University Health Network, Toronto|Ipsen: Cabozantinib to Treat Recurrent Liver Cancer Post Transplant, NCT04204850, 19-6312. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204850. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
452.	NCT04206072	ClinicalTrials.gov: Betta Pharmaceuticals Co., Ltd.: D-0316 Versus Icotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR Sensitising Mutation Positive NSCLC, NCT04206072, IBIO-103. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206072. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
453.	NCT04207463	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib and AK105 Injection in Subjects With Gastrointestinal Tumors, Urinary System Tumors, Neuroendocrine Tumors, NCT04207463, ALTN-AK105-II-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04207463. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
454.	NCT04216082	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib in Subjects With Advanced Malignancy, NCT04216082, ALTN-00-II. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216082. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
455.	NCT04221529	ClinicalTrials.gov: AIO-Studien-gGmbH|Hoffmann-La Roche: Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide, NCT04221529, AIO-TRK-0119. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221529. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
456.	NCT04222335	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Toulouse|Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France|National Cancer Institute, France: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients, NCT04222335, RC31/18/0475|Numéro ID RCB : 2019-A02440-57. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222335. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
457.	NCT04227756	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland: Comparative Acute Effects of LSD, Psilocybin and Mescaline, NCT04227756, BASEC 2019-02023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04227756. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
458.	NCT04231708	ClinicalTrials.gov: Wayne State University: Effects of Pharmacological Stress and rTMS on Executive Function in Opioid Use Disorder, NCT04231708, DL-STR-OUD. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT04231708. Aufgerufen am: 09.06.2020	
459.	NCT04234607	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 or Placebo Combined With Anlotinib, Etoposide and Carboplatin Versus Etoposide and Carboplatin in Subjects With Extensive Small Cell Lung Cancer (ETER701), NCT04234607, TQB2450-III-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234607. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
460.	NCT04236362	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 Combined With Anlotinib in Subjects With Ovarian Cancer, NCT04236362, TQB2450-Ib-10. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04236362. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
461.	NCT04239833	ClinicalTrials.gov: Nanjing Sanhome Pharmaceutical, Co., Ltd.: A Study of SH-1028 Tablets Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, NCT04239833, SHC013-III-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04239833. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
462.	NCT04246177	ClinicalTrials.gov: Merck Sharp & Dohme Corp.|Eisai Inc.: Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) With Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Transarterial Chemoembolization (TACE) in Participants With Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-012/E7080-G000-318/LEAP-012), NCT04246177, 7902-012|2019-002345-37|MK-7902-012|LEAP-012|E7080-G000-318|205286. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04246177. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
463.	NCT04262635	ClinicalTrials.gov: Sun Yat-sen University: Cetuximab Plus Capecitabine as Maintenance Treatment in RAS and BRAF wt Metastatic Colorectal Cancer, NCT04262635, CLASSIC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04262635. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
464.	NCT04273815	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study to Evaluate the Tolerance, Pharmacokinetics and Efficacy of TQ-A3334 Tablets, NCT04273815, TQA3334-I-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04273815. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
465.	NCT04275960	ClinicalTrials.gov: Bayer: Study in Healthy Adult Male Participants to Gather Information How the Human Body Absorbs, Distributes and Excretes the Study Drug Selitrectinib Including the Effect of the Interaction of Food With the Study Drug on the Human Body, NCT04275960, 21122|2019-003870-23. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04275960. Aufgerufen am: 09.06.2020	
466.	NCT04282590	ClinicalTrials.gov: Toray Industries I: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of TRK-750 for the Treatment of Patients With CIPN (Chopin Study), NCT04282590, 750CNP01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04282590. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
467.	NCT04291248	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of Anlotinib Combined With AK105 Injection in Subjects With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Advanced Solid Tumor, NCT04291248, ALTN-AK105-II-03. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04291248. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
468.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
469.	NCT04305041	ClinicalTrials.gov: Merck Sharp & Dohme Corp.: Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A), NCT04305041, 3475-02A|2019-003956-35|MK-3475-02A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04305041. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
470.	NCT04307212	ClinicalTrials.gov: USDA Grand Forks Human Nutrition Research Center: How Exercise Signals Health Responses, NCT04307212, GFHNRC409. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04307212. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
471.	NCT04322630	ClinicalTrials.gov: Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago: Mer-TK in Human Cardiac Cells, NCT04322630, 2019-2445. URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT04322630. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
472.	NCT04325763	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 in Subjects With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC), NCT04325763, TQB2450-III-05. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04325763. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
473.	NCT04325776	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of AL2846 Versus Zoledronic Acid in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Bone Metastasis, NCT04325776, AL2846-	A1 - Patientenpopulation

		II-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04325776. Aufgerufen am: 09.06.2020	
474.	NCT04337879	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of AL2846 Capsule Combined With Standard Chemotherapy Regimen in Subjects With Advanced Colorectal Cancer, NCT04337879, AL2846-I-0004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04337879. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
475.	NCT04351256	ClinicalTrials.gov: Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest|Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH|AstraZeneca: Thoracic Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly and/or Frail NSCLC Stage III Patients Unfit for Chemotherapy, NCT04351256, TRADE-hypo|2019-002192-33|AIO-YMO/TRK-0319|ESR-18-13893. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351256. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
476.	NCT04353024	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Basel, Switzerland: Effects of Dimethyltryptamine in Healthy Subjects, NCT04353024, BASEC 2020-00376. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04353024. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
477.	NCT04355858	ClinicalTrials.gov: Fudan University: Molecularly Targeted Umbrella Study in Luminal Advanced Breast Cancer, NCT04355858, SCHBCC-N029. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04355858. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
478.	NCT04366544	ClinicalTrials.gov: Indiana University: Effects of an 8-day Advanced Meditation, Samyama on Physical, Psychological and Spiritual Wellbeing ,and Associated Neural Mechanisms, NCT04366544, 1801728792. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04366544. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
479.	NCT04400630	ClinicalTrials.gov: Bioaraba Health Research Institute: Functionality and Neurocognition in Patients With Bipolar Disorder After a Physical-exercise Program (FINEXT-BD Study), NCT04400630, FINEX-BD. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400630. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
480.	NCT04402723	ClinicalTrials.gov: Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co.,Ltd: Combination of Donafenib and Cytarabine/Daunorubicin in Relapsed AML, NCT04402723, ZGDAML1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04402723. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
481.	NCT04405505	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsule Versus Paclitaxel for Injection (Albumin Bound) in Subjects With Triple Negative Breast Cancer (TNBC),	A1 - Patientenpopulation

		NCT04405505, TQB2450-III-06. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04405505. Aufgerufen am: 09.06.2020	
482.	NCT04405674	ClinicalTrials.gov: Shanghai Chest Hospital: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Patients With TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC, NCT04405674, A317-2001-IIT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04405674. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
483.	NCT04408079	ClinicalTrials.gov: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Study to Evaluate the Tolerance, Efficacy and Pharmacokinetics of TQB3558 Tablets, NCT04408079, TQB3558-I-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04408079. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
484.	NCT04409223	ClinicalTrials.gov: Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd.: Efficacy and Safety of Famitini Versus Sunitinib in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour Patients After Failure of Imatinib, NCT04409223, SHR-1020-III-303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04409223. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
485.	NCT04424225	ClinicalTrials.gov: University of Minnesota: Visual Surround Suppression and Perceptual Expectation Under Psilocybin, NCT04424225, Nielson. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424225. Aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

EU-CTR:

#	**Register-nummer**	**Quelle**	**Ausschlussgrund**
EU-CTR			
486.	2004-001810-16	EudraCT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versu, 2004-001810-16, 62024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001810-16; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
487.	2004-003896-35	EudraCT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Phase I/II study on concomitant and adjuvant Temozolomide and Radiotherapy with or without PTK787/ZK222584 in newly diagnosed GBM, 2004-003896-35, EORTC 26041_22041. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003896-35; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
488.	2004-004648-29	EudraCT: Janssen Cilag International, N.V.: A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of	A1 - Patientenpopulation

		VELCADE (bortezomib) for Injection in Previously Treated Patients with Stage IIIB and IV Bronchioloalveolar Carcinoma and Adenocarcinoma with Bronchioloa, 2004-004648-29, C05002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004648-29; aufgerufen am: 09.06.2020	
489.	2005-005107-42	EudraCT: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL ADULTO: A Phase II Multicenter Study on the Treatment of Adult de novo Philadelphia Chromosome Positive Ph Acute Lymphoblastic Leukemia ALL with the Protein Tyrosine Kinase Inhibitor BMS-354825, 2005-005107-42, GIMEMA LAL1205. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005107-42; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
490.	2006-002070-21	EudraCT: Novartis Pharma Services AG: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with met, 2006-002070-21, CRAD001C2240. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002070-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
491.	2006-002384-12	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA™) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Car, 2006-002384-12, D4200C00044. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002384-12; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
492.	2006-002485-19	EudraCT: EORTC-European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Phase II study of sunitinib (SU011248) in patients with small cell lung cancer who are either chemo-naïve (extensive disease) or have a "sensitive" relapse, 2006-002485-19, 08061. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002485-19; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
493.	2006-003785-33	EudraCT: Amgen Inc: A Global, Multicenter, Open-label, Single Agent, Two-stage Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 102 in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma, 2006-003785-33, 20060100. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003785-33; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
494.	2007-000597-22	EudraCT: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO: The protein tyrosine kinase	A1 - Patientenpopulation

		inhibitor nilotinib as first-line treatment of Ph+ chronic myeloid leucemia (CML) in early chronic phase: a Phase II exploratory, multicenter study, 2007-000597-22, GIMEMACML0307. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000597-22; aufgerufen am: 09.06.2020	
495.	2007-000624-40	EudraCT: University of Heidelberg: PHASE II STUDY TO EVALUATE GLIVEC (IMATINIB MESYLATE) TO INDUCE PROGRESSION ARREST IN AGGRESSIVE FIBROMATOSIS / DESMOID TUMORS NOT AMENABLE TO SURGICAL RESECTION WITH R0 INTENT OR ACCOMPANIED BY UN, 2007-000624-40, CSTI571BDE70. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000624-40; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
496.	2007-003089-16	EudraCT: AGO Research GmbH: Phase II trial in platinum-refractory ovarian cancer: a randomized multicenter trial with SU11248 to evaluate dosage, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine k, 2007-003089-16, AGO-OVAR2.11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003089-16; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
497.	2007-004391-39	EudraCT: Novartis Pharma Services AG: A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC), 2007-004391-39, CTKI258A2107. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004391-39; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
498.	2007-005460-28	EudraCT: Novartis Farmacéutica, S.A: Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metastásico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor, 2007-005460-28, CRAD001L2401. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005460-28; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
499.	2007-005933-12	EudraCT: Eisai Limited: Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified, 2007-005933-12, E7080-G000-201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
500.	2007-006185-15	EudraCT: Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust: STI571 Prospective International RandomIsed Trial 2 - A phase III, prospective	A1 - Patientenpopulation

		randomised comparison of imatinib (STI571, Glivec/Gleevec) 400mg daily versus dasatinib (Sprycel) 100mg daily in pati, 2007-006185-15, SPIRIT 2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006185-15; aufgerufen am: 09.06.2020	
501.	2008-000973-40	EudraCT: AB SCIENCE: A prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, 2-parallel group, phase III study to compare efficacy and safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to imatinib at 400 or 600 mg in, 2008-000973-40, AB04030. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000973-40; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
502.	2008-004551-30	EudraCT: ICORG: A phase II multi-center, open-label, study of Nilotinib at a dose of 300mg twice daily in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia in, 2008-004551-30, ICORG08-02Nilotinib. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004551-30; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
503.	2009-013219-37	EudraCT: AVEO Pharmaceuticals I: A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma, 2009-013219-37, AV-951-09-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013219-37; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
504.	2009-015911-42	EudraCT: Boehringer Ingelheim bv: A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbitux®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e, 2009-015911-42, 1200.71. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
505.	2010-018275-20	EudraCT: University Medical Centre Nijmegen St Radboud: A phase II study of cediranib as palliative treatment in patients with symptomatic malignant ascites or pleural effusion, 2010-018275-20, UMCNONCO201001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018275-20; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
506.	2010-024515-13	EudraCT: VU University Medical Center: Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer, 2010-024515-13, VU-007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024515-13; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

507.	2011-000854-44	EudraCT: Toray Industries Inc: A Two Part, Multi Centre, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Study of TRK 170 for the Treatment of Crohn's Disease, 2011-000854-44, 170CDT01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000854-44; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
508.	2011-002787-25	EudraCT: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO: The protein tyrosine kinase inhibitor nilotinib as first-line treatment of Ph+, BCR-ABL+ chronic myeloid leukemia (CML) in early chronic phase: a phase IIIb, multicenter study of complete molecular, 2011-002787-25, GIMEMACML0811. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002787-25; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
509.	2012-000382-20	EudraCT: ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI: Peritoneal Mesothelioma: Optimize Outcomes by the Integration of new Prognostic Factors and Potential Therapeutic Targets in a Individualized Treatment based on Molecular Characterization and Chemo, 2012-000382-20, DMPMtarget012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000382-20; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
510.	2012-004628-39	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung, 2012-004628-39, D5160C00001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
511.	2013-000344-25	EudraCT: Nerviano Medical Sciences S.r.l.: Phase II study of oral PHA-848125AC in patients with malignant thymoma previously treated with multiple lines of chemotherapy, 2013-000344-25, CDKO-125a-007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000344-25; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
512.	2013-000686-37	EudraCT: Tesaro I: A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Cohort Expansion Trial of Oral TSR-011 in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas, 2013-000686-37, PR-20-5006-C. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000686-37; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
513.	2013-002073-22	EudraCT: The Christie NHS Foundation Trust, R&D: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma(PIANO), 2013-002073-22,	A1 - Patientenpopulation

		11_DOG12_56. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22; aufgerufen am: 09.06.2020	
514.	2013-003009-24	EudraCT: PIERRE FABRE MEDICAMENT: PHASE I-II STUDY OF F17752 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMOURS, 2013-003009-24, F17752GE101QO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003009-24; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
515.	2014-000531-17	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with EGFRm+/T790M+, Locally Advanced or Metastatic NSCLC who have Progressed Following Prior Therap, 2014-000531-17, D5160C00002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
516.	2014-000594-39	EudraCT: AstraZeneca AB: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progres, 2014-000594-39, D5160C00003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
517.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
518.	2014-001342-21	EudraCT: Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: Topical tropomysin kinase (TRK) inhibitor as a treatment for inherited CYLD defective skin tumours (TRAC), 2014-001342-21, NCTUTRK1(6840). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001342-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
519.	2014-002694-11	EudraCT: AstraZeneca AB: A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as first-line treatment, 2014-002694-11, D5160C00007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

520.	2014-004805-34	EudraCT: Sanofi-aventis Research & Development: A Two Part Protocol Using Double Blind Placebo Control to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Escalating Intra-articular Doses Followed by Assessment of Efficacy, Safety, 2014-004805-34, TDU13828-ACT13830. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004805-34; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
521.	2015-000307-10	EudraCT: Oslo university hospital: AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies, 2015-000307-10, TREM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
522.	2015-001435-21	EudraCT: Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd.: A single-arm, open-label, Phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of HM61713 in patients with T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) after treatment with an ep, 2015-001435-21, HM-EMSI-202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001435-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
523.	2015-002419-14	EudraCT: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI S.R.L. IRCCS: Phase II study of oral PRednisone 5 mg bid plus EVerolimus in patients with metastatic renal cell cancer after failure of vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (PRE, 2015-002419-14, IRST189.04. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002419-14; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
524.	2015-003582-28	EudraCT: Loxo Oncology Inc: A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors, 2015-003582-28, LOXO-TRK-15002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003582-28; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
525.	2015-005079-26	EudraCT: Boehringer Ingelheim International GmbH: ELUXA 2: An international, randomised, multi-centre, active controlled, open-label Phase III study evaluating the efficacy of BI 1482694 versus standard platinum doublet chemotherapy in patients wi, 2015-005079-26, 1370.2. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

526.	2016-003498-16	EudraCT: Loxo Oncology Inc.: A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors, 2016-003498-16, LOXO-TRK-15003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003498-16; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
527.	2016-003616-13	EudraCT: Turning Point Therapeutics I: 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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
528.	2016-004987-21	EudraCT: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.: An open-label, multi-center, dose-escalation and expansion study to evaluate the safety and efficacy of ONO-7579 in patients with advanced solid tumors/ NTRK gene fusion positive advanced solid tumors, 2016-004987-21, ONO-7579-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004987-21; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
529.	2017-000241-49	EudraCT: Novartis Pharma AG: A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma, 2017-000241-49, CNIR178X2201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
530.	2017-001982-26	EudraCT: The Hospital for Sick Children: A phase II, open-labeled, multi-center, randomized controlled trial of Vinblastine +/- Bevacizumab for the treatment of chemotherapy-naïve children with unresectable or progressive low grade glioma, 2017-001982-26, OZM-063. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001982-26; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
531.	2017-004246-20	EudraCT: Bayer Consumer Care AG: Bayer 20810 - A Phase 1/2 Study of the TRK Inhibitor Selitrectinib (BAY 2731954) in Adult and Pediatric Subjects with Previously Treated NTRK Fusion Cancers Formerly: LOXO-EXT-17005 - A Phase 1/2, 2017-004246-20, 20810. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004246-20; aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
532.	2018-001456-34	EudraCT: CytomX Therapeutics, Inc.: A Phase 1-2, First-in-Human Study of CX-2029 in Adults with Metastatic or Locally Advanced	A2 - Intervention

		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 am: 09.06.2020	
533.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
534.	2019-002466-13	EudraCT: IKF Klinische Krebsforschung GmbH: Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery, 2019-002466-13, NICITA. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002466-13; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
535.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention

ICTRP:

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
ICTRP			
536.	2004-001810-16	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versus no further therapy after complete surgery, EUCTR2004-001810-16-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001810-16; (14/10/2004); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
537.	2005-003469-18	WHO ICTRP: Toray Industries I: CLINICAL TRIAL NO: EU820UPV01 A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TRK-820 IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH UREMIC PRURITUS	A1 - Patientenpopulation

		EudraCT No: 2005-003469-18 Short Title: TRK-820 UP 5µg - TRK-820 UP 5µg, EUCTR2005-003469-18-LT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003469-18; (07/09/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	
538.	2005-005107-42	WHO ICTRP: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL ADULTO: A Phase II Multicenter Study on the Treatment of Adult de novo Philadelphia Chromosome Positive Ph Acute Lymphoblastic Leukemia ALL with the Protein Tyrosine Kinase Inhibitor BMS-354825. - GIMEMA Protocol LAL1205, EUCTR2005-005107-42-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005107-42; (23/01/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
539.	2005-005915-13	WHO ICTRP: TauRx Therapeutics PTE Ltd: An Open Pilot Study of Methlythioninium Chloride (MTC) in Frontotemporal Dementia and Related Dementia Syndromes - Pilot Stidy of MTC in FTD and related dementia syndromes, EUCTR2005-005915-13-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005915-13; (10/04/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
540.	2006-002070-21	WHO ICTRP: Novartis Pharma Services AG: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney which has progressed on VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor therapy - NA, EUCTR2006-002070-21-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002070-21; (29/08/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
541.	2006-002384-12	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA™) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI), EUCTR2006-002384-12-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002384-12; (14/09/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
542.	2006-005301-63	WHO ICTRP: University Hospital Vienna: Phase II Trial of Docetaxel in Patients With Metastatic or Inoperable Medullary Thyroid Cancer, EUCTR2006-005301-63-AT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/	A1 - Patientenpopulation

		search?query=eudract_number:2006-005301-63; (22/12/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	
543.	2007-000597-22	WHO ICTRP: G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO: A multicenter study to evaluate drug response for the treatment of a white blood cell cancer in early chronic phase, EUCTR2007-000597-22-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000597-22; (09/05/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
544.	2007-002470-59	WHO ICTRP: TauRx Therapeutics Ltd: AN OPEN LABEL CONTINUATION STUDY OF THE EFFECTS OF MTC 30 MG TID AND 60 MG TID IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE - Open Label Study of Methylthioninium Chloride (MTC) in Alzheimer's Disease, EUCTR2007-002470-59-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002470-59; (26/06/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
545.	2007-003089-16	WHO ICTRP: AGO Research GmbH: Phase II trial in platinum-refractory ovarian cancer: a randomized multicenter trial with SU11248 to evaluate dosage, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor monotherapy, EUCTR2007-003089-16-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003089-16; (03/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
546.	2007-005460-28	WHO ICTRP: Novartis Farmacéutica, S.A: Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metastásico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, EUCTR2007-005460-28-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005460-28; (21/05/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
547.	2007-005933-12	WHO ICTRP: Eisai Limited: Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology, EUCTR2007-005933-12-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12; (14/11/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
548.	2008-003290-41	WHO ICTRP: Lung Rx: A Multi-center, open-label, multiple dose, dose finding study exploring the safety and tolerability of Beraprost Sodium Modified Release in PAH patients, EUCTR2008-003290-41-BE. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003290-41; (09/12/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	
549.	2008-006833-29	WHO ICTRP: Lung LLC: An Open-Label Extension of BPS-MR-PAH-201 in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients, EUCTR2008-006833-29-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006833-29; (11/12/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
550.	2009-014246-29	WHO ICTRP: Lung Rx: A 12-week, double-blind, international, multicenter, dose-response study of the safety and efficacy of Beraprost Sodium Modified Release (BPS-MR) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), EUCTR2009-014246-29-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014246-29; (06/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
551.	2009-014453-32	WHO ICTRP: Lung LLC: An open-label extension of BPS-MR-PAH-203 in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients, EUCTR2009-014453-32-BE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014453-32; (09/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
552.	2009-014453-32	WHO ICTRP: Lung LLC Inc: An open-label extension of BPS-MR-PAH-203 in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients, EUCTR2009-014453-32-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014453-32; (09/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
553.	2009-015911-42	WHO ICTRP: Boehringer Ingelheim bv: Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer, EUCTR2009-015911-42-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42; (30/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
554.	2010-023428-26	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: Study to determine if contacting patients with MTC more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment, EUCTR2010-023428-26-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26; (22/11/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
555.	2011-000854-44	WHO ICTRP: Toray Industries Inc: A clinical study for treatment of Crohns Disease with the new drug substance TRK-170. The study consists of two parts and are conducted at servral hopsitals in Europe. Patients in the study may receive placebo (drug with no effect) but either the doctor or the patient will know during	A1 - Patientenpopulation

		the study, EUCTR2011-000854-44-SE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000854-44; (01/03/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	
556.	2012-004628-39	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate the safety and tolerability of AZD9291 when given orally to patients with non small cell lung cancer. These patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2012-004628-39-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39; (07/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
557.	2012-004628-39	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate the safety and tolerability of AZD9291 when given orally to patients with non small cell lung cancer. These patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2012-004628-39-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39; (11/12/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
558.	2014-000531-17	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGRf TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2014-000531-17-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17; (24/03/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
559.	2014-000531-17	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGRf TKI medicine (such as Iressa or Tarceva), EUCTR2014-000531-17-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17; (04/06/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
560.	2014-000594-39	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: AZD9291 versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, EUCTR2014-000594-39-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39; (01/07/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
561.	2014-001326-15	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/	A2 - Intervention

		search?query=eudract_number:2014-001326-15; (04/07/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	
562.	2014-001342-21	WHO ICTRP: Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: A trial to find out if CT327 ointment (a TRK inhibitor) is safe in patients with inherited CYLD defective skin tumours and if the tumours respond to the treatment, EUCTR2014-001342-21-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001342-21; (08/09/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
563.	2014-001983-36	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after treatment with afatinib as first EGFR-targeting agent followed by a platinum-based induction chemotherapy, EUCTR2014-001983-36-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001983-36; (02/03/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
564.	2014-002694-11	WHO ICTRP: AstraZeneca AB: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Gefitinib or Erlotinib in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, EUCTR2014-002694-11-HU. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11; (18/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
565.	2015-000307-10	WHO ICTRP: Oslo university hospital: New targeted therapy in relapsed EGFR-mutated lung cancer previously treated with EGFR-inhibitors, EUCTR2015-000307-10-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10; (23/03/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
566.	2015-001123-22	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC), EUCTR2015-001123-22-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22; (04/08/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
567.	2015-002419-14	WHO ICTRP: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI S.R.L. IRCCS: Phase II study of oral PRednisone 5 mg bid plus EVerolimus in patients with metastatic renal cell cancer after failure of vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (PREV study), EUCTR2015-002419-14-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002419-14; (19/09/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

568.	2015-005079-26	WHO ICTRP: Boehringer Ingelheim International GmbH: ELUXA 2: A study that compares a new substance (BI 1482694) with standard chemotherapy in patients who have a particular type of lung cancer (NSCLC with T790 mutation). Only patients who have already taken another anti-cancer drug (EGFR-TKI) and whose tumor has started growing again despite this treatment can participate, EUCTR2015-005079-26-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26; (04/05/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
569.	2015-005741-31	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Fostering efficacy of anti – PD-1 – treatment: Nivolumab plus radiotherapy in advanced NSCLC, EUCTR2015-005741-31-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005741-31; (18/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
570.	2016-003963-20	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Durvalumab in frail and elder patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma, EUCTR2016-003963-20-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003963-20; (03/01/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
571.	2016-004987-21	WHO ICTRP: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.: The first clinical trial to assess safety and efficacy of ONO-7579 in the patients with solid cancers (with or without a specific genetic marker - NTRK gene fusion), EUCTR2016-004987-21-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004987-21; (05/04/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
572.	2017-004246-20	WHO ICTRP: Loxo Oncology I: A phase 1/2 study of the investigational treatment LOXO-195 in adults and minors that have a previously treated cancer with a change in a gene called NTRK, EUCTR2017-004246-20-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004246-20; (23/01/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
573.	2019-001707-21	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Single-Arm Phase II-Study in Patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) with Poor Performance Status receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide, EUCTR2019-001707-21-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001707-21; (21/08/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
574.	2019-002192-33	WHO ICTRP: IKF Klinische Krebsforschung GmbH: Thoracic Radiotherapy plus Durvalumab in Elderly and/or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy- Employing optimized (hypofractionated) radiotherapy to foster	A1 - Patientenpopulation

		durvalumab efficacy, EUCTR2019-002192-33-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002192-33; (24/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	
575.	2019-002466-13	WHO ICTRP: IKF Klinische Krebsforschung GmbH: Nivolumab with chemotherapy in pleural mesothelioma after surgery, EUCTR2019-002466-13-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002466-13; (25/07/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
576.	2019-003561-17	WHO ICTRP: Toray Industries I: A study to investigate the safety and efficacy of TRK-750 for the treatment of patients with CIPN, EUCTR2019-003561-17-GB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003561-17; (28/11/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
577.	ACTRN12605000138684	WHO ICTRP: Novartis Australia: Advanced GIST, ACTRN12605000138684. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12605000138684.aspx; (12/08/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
578.	ACTRN12610001073099	WHO ICTRP: Professor John Zalcberg: A Pilot Study of a Steroid Sulphatase Inhibitor (BN83495) in Patients Receiving an Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), ACTRN12610001073099. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12610001073099.aspx; (06/12/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
579.	ACTRN12617000250336	WHO ICTRP: Victoria Unversity: Biofeedback gait training in stroke patients, ACTRN12617000250336. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617000250336.aspx; (17/02/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
580.	ACTRN12619001147178	WHO ICTRP: The University of Sydney: Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 6 substudy 14-15: Larotrectinib, ACTRN12619001147178. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001147178.aspx; (16/08/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
581.	ChiCTR1900024461	WHO ICTRP: The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine: External application of Xiaozhenzhiyang decoction for Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs) Related Facial Rash: A Open-label, Single Arm, Multi-centers Study, ChiCTR1900024461. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=40819; (2019-07-12); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
582.	ChiCTR-INR-17011362	WHO ICTRP: Changxing County Hospital of Chinese Medicine: Clinical effect of bronchial	A1 - Patientenpopulation

		arterial infusion chemotherapy on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in non-small cell lung cancer, ChiCTR-INR-17011362. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=17378; (2017-05-11); aufgerufen am: 09.06.2020	
583.	CTRI/2011/07/001930	WHO ICTRP: AstraZeneca: Study to determine if contacting patients with Medullary Thyroid Cancer (MTC) more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment, CTRI/2011/07/001930. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2777; (29-07-2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
584.	CTRI/2019/10/021543	WHO ICTRP: LV Prasad Eye Institute MTC campus: Comparing single versus combined procedure in pseudoexfoliation glaucoma, CTRI/2019/10/021543. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=36723; (07-10-2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
585.	DRKS00005565	WHO ICTRP: AstraZeneca: European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer, DRKS00005565. URL: http://www.drks.de/DRKS00005565; (19/03/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
586.	DRKS00008026	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Induction Therapy With Gefitinib Followed by Chemotherapy With Docetaxel and Cisplatin and Intercalated Gefitinib in NSCLC Stages II-IIIB With Activating EGFR Mutation - A Single Arm Phase II Trial, DRKS00008026. URL: http://www.drks.de/DRKS00008026; (29/05/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
587.	DRKS00008465	WHO ICTRP: AstraZeneca: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3), DRKS00008465. URL: http://www.drks.de/DRKS00008465; (16/09/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
588.	DRKS00010126	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients, DRKS00010126.	A1 - Patientenpopulation

		URL: http://www.drks.de/DRKS00010126; (06/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
589.	DRKS00012552	WHO ICTRP: Institut für Medizinsoziologie VuR: Patient involvement in multidisciplinary tumor conferences in breast cancer care – an exploratory study, DRKS00012552. URL: http://www.drks.de/DRKS00012552; (04/05/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
590.	ISRCTN10978180	WHO ICTRP: NHS Greater Glasgow and Clyde: A Phase 1b/IIa trial to explore the combination of a new drug, PLX-7486, with gemcitabine in patients with advanced cancer (part 1b) and with advanced pancreatic ductal cancer and cancer-related pain (Part IIa), ISRCTN10978180. URL: http://isrctn.com/ISRCTN10978180; (01/02/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
591.	ISRCTN12961998	WHO ICTRP: University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust: A Dehydroepiandrosterone and Pharmacokinetics in Trauma study (ADaPT), ISRCTN12961998. URL: http://isrctn.com/ISRCTN12961998; (04/06/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
592.	ISRCTN32435732	WHO ICTRP: University of Aberdeen: TRANSlational Cancer Oesophagus Gefitinib study (TRANS-COG), ISRCTN32435732. URL: http://isrctn.com/ISRCTN32435732; (05/03/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
593.	ISRCTN75715723	WHO ICTRP: Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust: Tropomyosin receptor kinase antagonism in cylindromatosis, ISRCTN75715723. URL: http://isrctn.com/ISRCTN75715723; (22/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
594.	JPRN-JapicCTI-090874	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: A Phase 2 Study of TRK-130 in Patients With Overactive Bladder, JPRN-JapicCTI-090874. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-090874; (04/09/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
595.	JPRN-JapicCTI-101253	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: A Phase 2 Study of TRK-130 in Patients With Overactive Bladder, JPRN-JapicCTI-101253. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101253; (23/08/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
596.	JPRN-JapicCTI-101298	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: Confirmatory study of TRK-820 Soft Capsules, JPRN-JapicCTI-101298. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101298; (04/10/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
597.	JPRN-JapicCTI-101299	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: Long-term Administration Study of TRK-820 Soft Capsules, JPRN-JapicCTI-101299. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/	A2 - Intervention

		showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101299; (04/10/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	
598.	JPRN-JapicCTI-121923	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: Pharmacokinetic study of TRK-820 - Pharmacokinetic study among TRK-820 tablets and TRK-820 soft capsules.-, JPRN-JapicCTI-121923. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121923; (02.04.2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
599.	JPRN-JapicCTI-142565	WHO ICTRP: Toray Industries,Inc.: A General Clinical Pharmacological Study of TRK-820 Soft Capsules - Refractory Pruritus in Patients on Peritoneal Dialysis-, JPRN-JapicCTI-142565. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142565; (02.04.2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
600.	JPRN-JapicCTI-142652	WHO ICTRP: AstraZeneca: AURA3, JPRN-JapicCTI-142652. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142652; (10/09/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
601.	JPRN-JapicCTI-152969	WHO ICTRP: AstraZeneca: FLAURA, JPRN-JapicCTI-152969. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152969; (24/07/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
602.	JPRN-JapicCTI-152990	WHO ICTRP: AstraZeneca: CAURAL, JPRN-JapicCTI-152990. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152990; (14/08/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
603.	JPRN-JapicCTI-153111	WHO ICTRP: DAIICHI SANKYO CO. L: Phase 1 study of DS-6051b, JPRN-JapicCTI-153111. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153111; (25/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
604.	JPRN-jRCTs071180062	WHO ICTRP: Okamoto Isamu: LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial), JPRN-jRCTs071180062. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071180062; (19/03/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
605.	JPRN-UMIN000001807	WHO ICTRP: KAKEN PHARMACEUTICAL CO. L: Efficacy and Safty of Long Acting Beraprost (TRK-100STP) for Lumbar Spinal Canal Stenosis with Intermittent Claudication :A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, JPRN-UMIN000001807. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002170; (30/03/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
606.	JPRN-UMIN000005575	WHO ICTRP: KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD: Efficacy and Safty of Long Acting Beraprost (TRK-100STP) for Lumbar Spinal Canal Stenosis with Intermittent Claudication :A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, JPRN-	A1 - Patientenpopulation

		UMIN000005575. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006535; (10/05/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	
607.	JPRN-UMIN000006976	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu J: Randomized phase II trial evaluating epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) plus chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with previously treated EGFR-TKI, JPRN-UMIN000006976. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008229; (28/12/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
608.	JPRN-UMIN000008860	WHO ICTRP: Chiba Kaihin Municipal Hospital: Evaluation of 99mTc-DMSA static renal scintigraphy in acute period of first upper urinary tract infection, JPRN-UMIN000008860. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000010403; (06/09/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
609.	JPRN-UMIN000010940	WHO ICTRP: Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa: The comparison of azilsartan and amlodipine for treatment of VEGF receptor-tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension in advanced kidney cancer patients, JPRN-UMIN000010940. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000012806; (12/06/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
610.	JPRN-UMIN000011538	WHO ICTRP: Department of Neurosurgery TUGSoM: Convection-enhanced delivery of Nimustine Hydrochloride combined with oral Temozolomide after surgical resection of recurrent malignant gliomas at first recurrence / Phase I/II study, JPRN-UMIN000011538. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000013493; (20/08/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
611.	JPRN-UMIN000015569	WHO ICTRP: Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy,Fujita Health University School of Medicine: A prospective observational study of temporal change in pulmonary function during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment in patients with non-small cell lung carcinoma, JPRN-UMIN000015569. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018052; (01/11/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
612.	JPRN-UMIN000022076	WHO ICTRP: Clinical trial coordinating committee for WJOG8815L investigator-initiated multicenter clinical trial: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed	A1 - Patientenpopulation

		with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L), JPRN-UMIN000022076. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025424; (26/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
613.	JPRN-UMIN000023853	WHO ICTRP: Osaka University, Graduate school of Medicine, Respiratory medicine, Allergy and Rheumatic Disease: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI, JPRN-UMIN000023853. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027483; (01/09/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
614.	JPRN-UMIN000024438	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu /North East Japan Study Group: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose TUmours Harbour a T790M MutatIon Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene, JPRN-UMIN000024438. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000028092; (17/10/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
615.	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 am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
616.	KCT0000507	WHO ICTRP: Parexel: TRK-100STP Phase IIb/III Clinical Study Protocol?Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis)?, KCT0000507. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=2327; (2012-08-21); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
617.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
618.	NCT00001871	WHO ICTRP: National Heart, Lung, and Blood Institute: Study of Muscle Abnormalities in Patients With Specific Genetic Mutations,	A1 - Patientenpopulation

		NCT00001871. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001871; (03/11/1999); aufgerufen am: 09.06.2020	
619.	NCT00004048	WHO ICTRP: Garden State Cancer Center at the Center for Molecular Medicine and Immunology: Radioimmunotherapy With or Without Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Thyroid Cancer, NCT00004048. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004048; (10/12/1999); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
620.	NCT00009906	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Comparison of Two Different Doses of STI571 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00009906. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00009906; (02/02/2001); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
621.	NCT00028002	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Neoadjuvant and Adjuvant Imatinib Mesylate in Treating Patients With Primary or Recurrent Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00028002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00028002; (07/12/2001); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
622.	NCT00034333	WHO ICTRP: FeRx: Safety and Efficacy of Doxorubicin Adsorbed to Magnetic Beads Vs. IV Doxorubicin in Treating Liver Cancer, NCT00034333. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00034333; (25/04/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
623.	NCT00040781	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Gefitinib in Treating Children With Refractory Solid Tumors, NCT00040781. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00040781; (08/07/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
624.	NCT00041808	WHO ICTRP: FeRx: Magnetic-Targeted Doxorubicin in Treating Patients With Cancer Metastatic to the Liver, NCT00041808. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00041808; (17/07/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
625.	NCT00047346	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Erlotinib in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer and Liver Dysfunction, NCT00047346. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00047346; (03/10/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
626.	NCT00047788	WHO ICTRP: Genzyme, a Sanofi Company: Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer, NCT00047788. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047788; (18/10/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
627.	NCT00049283	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer, NCT00049283. URL: http://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT00049283; (12/11/2002); aufgerufen am: 09.06.2020	
628.	NCT00052208	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme, NCT00052208. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00052208; (24/01/2003); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
629.	NCT00054951	WHO ICTRP: FeRx: Safety and Efficacy of Doxorubicin Adsorbed to Magnetic Beads, NCT00054951. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00054951; (13/02/2003); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
630.	NCT00072475	WHO ICTRP: Alliance for Clinical Trials in Oncology: Vatalanib in Treating Patients With Primary or Secondary Myelodysplastic Syndromes, NCT00072475. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00072475; (04/11/2003); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
631.	NCT00185588	WHO ICTRP: George Albert Fisher: Phase 1-2 Vatalanib and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer, NCT00185588. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00185588; (12/09/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
632.	NCT00227773	WHO ICTRP: Eastern Cooperative Oncology Group: Vatalanib and Octreotide in Treating Patients With Progressive Neuroendocrine Tumors, NCT00227773. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00227773; (26/09/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
633.	NCT00249756	WHO ICTRP: National Development and Research Institutes I: Re-Entry MTC for Offenders With MICA Disorders, NCT00249756. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00249756; (03/11/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
634.	NCT00258297	WHO ICTRP: University of Rochester: Gefitinib in Treating Patients With Stage I, Stage II, or Stage III Esophageal Cancer That Can Be Removed By Surgery, NCT00258297. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00258297; (22/11/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
635.	NCT00268255	WHO ICTRP: Barbara Ann Karmanos Cancer Institute: Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Inoperable Stage I or Stage II Non-Small Cell Lung Cancer, NCT00268255. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00268255; (20/12/2005); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
636.	NCT00310089	WHO ICTRP: National Cancer Institute: AZD2171 and Combination Chemotherapy in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer, NCT00310089. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00310089; (29/03/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

637.	NCT00390364	WHO ICTRP: Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center: Everolimus in Treating Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer That Did Not Respond to Previous Therapy, NCT00390364. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00390364; (18/10/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
638.	NCT00391989	WHO ICTRP: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto: Treatment of Adult Ph+ LAL With BMS-354825, NCT00391989. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00391989; (24/10/2006); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
639.	NCT00450879	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Newly Diagnosed or Locally and/or Regionally Recurrent Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery, NCT00450879. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00450879; (20/03/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
640.	NCT00467506	WHO ICTRP: Nantes University Hospital: Phase II Two-step Radioimmunotherapy Clinical Study in Medullary Thyroid Carcinoma, NCT00467506. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00467506; (27/04/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
641.	NCT00471536	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Pazopanib in Treating Patients With Metastatic Urothelial Cancer, NCT00471536. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471536; (08/05/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
642.	NCT00502307	WHO ICTRP: AVEO Pharmaceuticals I: A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma, NCT00502307. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00502307; (16/07/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
643.	NCT00504205	WHO ICTRP: Astex Pharmaceuticals: MP470 in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumor or Lymphoma, NCT00504205. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00504205; (17/07/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
644.	NCT00511303	WHO ICTRP: University of Bologna: Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor (STI571) for Treatment of Patients With Ph+ Chronic Myeloid Leukemia, NCT00511303. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00511303; (02/08/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
645.	NCT00514969	WHO ICTRP: University of Bologna: Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor (STI571) for Treatment of Patients With Ph+ Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated and Blastic Phase, NCT00514969. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00514969; (09/08/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

646.	NCT00543049	WHO ICTRP: AGO Study Group: Randomized Multicenter Trial With SU11248 Evaluating Dosage,Tolerability,Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00543049. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00543049; (10/10/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
647.	NCT00588445	WHO ICTRP: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Phase II Trial to Correlate Radiographic Response Induced By Gefitinib With Mutations in the Protein-Tyrosine Kinase Domain of the EGF Receptor Gene, NCT00588445. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00588445; (26/12/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
648.	NCT00638495	WHO ICTRP: Toray Industries I: Phase II Study of TRK-820 Soft Capsules — Intractable Pruritus in Patients With Chronic Liver Disease —, NCT00638495. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638495; (12/03/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
649.	NCT00655252	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Are Intolerant of or Who Have Failed Despite Prior Vascular Endothelial Growth Factor Therapy, NCT00655252. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00655252; (07/04/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
650.	NCT00655655	WHO ICTRP: Mayo Clinic: Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, NCT00655655. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00655655; (09/04/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
651.	NCT00677378	WHO ICTRP: Medical College of Wisconsin: Transient Receptor Potential Vanilloid One (TRPV1) Receptor Expression in Children With Retrosternal Pain, NCT00677378. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00677378; (09/05/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
652.	NCT00685828	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor, NCT00685828. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00685828; (22/05/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
653.	NCT00691535	WHO ICTRP: Stanford University: Genetics of Symptomatology and Treatment Response in Psychotic Major Depression, NCT00691535. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00691535; (03/06/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
654.	NCT00704730	WHO ICTRP: Exelixis: Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer, NCT00704730. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730; (23/06/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

655.	NCT00719758	WHO ICTRP: Astellas Pharma Inc: Drug-Drug Interaction Study of TRK-100STP, NCT00719758. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00719758; (18/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
656.	NCT00720304	WHO ICTRP: Case Comprehensive Cancer Center: Erlotinib, Docetaxel, and Radiation Therapy in Stage III or Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, NCT00720304. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00720304; (19/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
657.	NCT00727233	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Sorafenib to Treat Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas, NCT00727233. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00727233; (31/07/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
658.	NCT00744081	WHO ICTRP: Johann Wolfgang Goethe University Hospitals: Imatinib + MTC in Relapsed / Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML), NCT00744081. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744081; (28/08/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
659.	NCT00784303	WHO ICTRP: Eisai Inc.: Evaluating the Safety and Efficacy of Oral Lenvatinib in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology, NCT00784303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00784303; (30/10/2008); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
660.	NCT00917384	WHO ICTRP: Eli Lilly and Company: Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma, NCT00917384. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00917384; (08/06/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
661.	NCT00922584	WHO ICTRP: Chinese Society of Lung Cancer: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor, NCT00922584. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922584; (09/06/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
662.	NCT00923247	WHO ICTRP: National Cancer Institute: A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC), NCT00923247. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00923247; (17/06/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
663.	NCT00947635	WHO ICTRP: University of Alberta: Cholesterol and Fatty Acid Synthesis in Islet and	A1 - Patientenpopulation

		Liver Transplant Patients and Effect of Dietary Intervention, NCT00947635. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00947635; (22/07/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	
664.	NCT01021449	WHO ICTRP: Chang Gung Memorial Hospital: Epigenetic Regulation of BDNF in Schizophrenia, NCT01021449. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01021449; (25/11/2009); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
665.	NCT01043796	WHO ICTRP: Centers for Disease Control and Prevention: Evaluation of Insecticide Treated Nets and Wall Liners for the Prevention of Malaria, NCT01043796. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01043796; (06/01/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
666.	NCT01090037	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-100STP Clinical Study - Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT01090037. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01090037; (08/03/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
667.	NCT01167972	WHO ICTRP: AstraZeneca: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma, NCT01167972. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01167972; (20/07/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
668.	NCT01204723	WHO ICTRP: University of Virginia: Medications Development for the Treatment of Cannabis Related Disorders, NCT01204723. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01204723; (14/09/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
669.	NCT01248650	WHO ICTRP: SK Chemicals Co.,Ltd.: Safety Study of TRK-820 for Patient With Hemodialysis, NCT01248650. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01248650; (23/11/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
670.	NCT01298323	WHO ICTRP: Genzyme, a Sanofi Company: Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment, NCT01298323. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01298323; (16/02/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
671.	NCT01345799	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study of TRK-170 for the Treatment of Crohn's Disease, NCT01345799. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01345799; (28/04/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
672.	NCT01380782	WHO ICTRP: Patrick Y. Wen, MD: BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas, NCT01380782. URL: https://clinicaltrials.gov/	A1 - Patientenpopulation

		show/NCT01380782; (21/06/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	
673.	NCT01423435	WHO ICTRP: Astellas Pharma Inc: Study to Compare Pharmacokinetic Profiles of TRK-100STP in Japanese, Chinese, and South Korean Non-elderly Healthy Adult Males, NCT01423435. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01423435; (24/08/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
674.	NCT01424878	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Study of Molecular Pathways in Medullary Thyroid Carcinoma and Correlation of Molecular Data With Clinical Behavior of the MTC in Individuals Patients, NCT01424878. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01424878; (26/08/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
675.	NCT01443429	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Pharmacokinetic Study of TRK-100STP in Japanese Patients With Renal Impairment, NCT01443429. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01443429; (25/09/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
676.	NCT01445080	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Sorafenib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia, NCT01445080. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01445080; (30/09/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
677.	NCT01468324	WHO ICTRP: National Cancer Institute: AZD7451 for Recurrent Gliomas, NCT01468324. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01468324; (05/11/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
678.	NCT01502410	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer, NCT01502410. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502410; (29/12/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
679.	NCT01511393	WHO ICTRP: United BioSource, LLC: An Active Surveillance Program for Cases of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC), NCT01511393. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01511393; (30/11/2011); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
680.	NCT01513161	WHO ICTRP: SK Chemicals Co.,Ltd.: Efficacy and Safety Study of TRK-820 to Treat Conventional-treatment-resistant Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis, NCT01513161. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01513161; (23/11/2010); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
681.	NCT01535391	WHO ICTRP: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto: Nilotinib in PH+, BCR-, ABL+ CML Patients, NCT01535391.	A1 - Patientenpopulation

		URL: https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01535391; (09/02/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	
682.	NCT01573702	WHO ICTRP: UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), NCT01573702. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT01573702; (05/04/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
683.	NCT01629433	WHO ICTRP: University Of Perugia: Onabotulinumtoxina Intradetrusorial Injections and NGF Expression, NCT01629433. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01629433; (20/06/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
684.	NCT01639508	WHO ICTRP: Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Cabozantinib in Patients With RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Those With Other Genotypes: ROS1 or NTRK Fusions or Increased MET or AXL Activity, NCT01639508. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01639508; (10/07/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
685.	NCT01697163	WHO ICTRP: Severance Hospital: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors, NCT01697163. URL: http://clinicaltrials.gov/ show/NCT01697163; (12/09/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
686.	NCT01721252	WHO ICTRP: ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group: Tarceva. ICORG 08-41, NCT01721252. URL: http://clinicaltrials.gov /show/NCT01721252; (24/10/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
687.	NCT01738139	WHO ICTRP: M.D. Anderson Cancer Center: Ipilimumab and Imatinib Mesylate in Advanced Cancer, NCT01738139. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT01738139; (28/11/2012); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
688.	NCT01788982	WHO ICTRP: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC: Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer, NCT01788982. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT01788982; (08/02/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
689.	NCT01802632	WHO ICTRP: AstraZeneca: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study, NCT01802632. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT01802632; (25/02/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
690.	NCT01804530	WHO ICTRP: Plexxikon: Phase 1 Study of PLX7486 as Single Agent in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT01804530. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01804530; (01/03/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
691.	NCT01831726	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: Dovitinib for Patients With Tumor Pathway	A1 - Patientenpopulation

		Activations Inhibited by Dovitinib, NCT01831726. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01831726; (11/04/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	
692.	NCT01851096	WHO ICTRP: Esanex Inc.: Safety and Pharmacology Study of SNX-5422 in Subjects With Resistant Lung Adenocarcinoma, NCT01851096. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01851096; (04/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
693.	NCT01856920	WHO ICTRP: NantCell I: QUILT-3.006 for Recurrent Medullary Thyroid Cancer, NCT01856920. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856920; (08/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
694.	NCT01874873	WHO ICTRP: Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L: A Phase II Study of Anlotinib in MTC Patients, NCT01874873. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01874873; (30/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
695.	NCT01878357	WHO ICTRP: Indonesia University: Surveillance and Treatment With Dihydroartemisinin-piperaquine Plus Primaquine, NCT01878357. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01878357; (04/06/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
696.	NCT01945762	WHO ICTRP: Genzyme, a Sanofi Company: Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET -/+ Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer, NCT01945762. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945762; (10/09/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
697.	NCT02039362	WHO ICTRP: Hopital Lariboisière: Prevention of Hepatitis B Virus Vertical Transmission by Serovaccination and Tenofovir During Pregnancy, NCT02039362. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039362; (16/01/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
698.	NCT02071940	WHO ICTRP: Christie Hospital NHS Foundation Trust: PLX3397 KIT in Acral aNd mucOsal Melanoma, NCT02071940. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02071940; (08/05/2013); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
699.	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 am: 09.06.2020	A2 - Intervention
700.	NCT02122913	WHO ICTRP: Bayer: A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer, NCT02122913. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02122913; (16/04/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

701.	NCT02138279	WHO ICTRP: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of Non-contact Tonometers for Intraocular Pressure and Corneal Cell Thickness Measurements, NCT02138279. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02138279; (23/04/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
702.	NCT02151981	WHO ICTRP: AstraZeneca: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02151981. URL: https: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02151981; aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
703.	NCT02164838	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Axitinib in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors, NCT02164838. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164838; (11/06/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
704.	NCT02228369	WHO ICTRP: AstraZeneca: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, NCT02228369. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02228369; (20/08/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
705.	NCT02228811	WHO ICTRP: Deciphera Pharmaceuticals LLC: A Study of DCC-2701 in Participants With Advanced Solid Tumors, NCT02228811. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228811; (27/08/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
706.	NCT02274337	WHO ICTRP: Sun Yat-sen University: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02274337. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT02274337; (19/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
707.	NCT02279433	WHO ICTRP: AnHeart Therapeutics Inc.: A First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DS-6051b, NCT02279433. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT02279433; (15/10/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
708.	NCT02308007	WHO ICTRP: Curatek Pharmaceuticals, LLC: Multi-Center Study of New Medications to Treat Vaginal Infections, NCT02308007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308007; (01/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
709.	NCT02308033	WHO ICTRP: Curatek Pharmaceuticals, LLC: Multi-Center Study of New Medications to Treat Vaginal Infections, NCT02308033. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308033; (01/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
710.	NCT02308046	WHO ICTRP: Curatek Pharmaceuticals, LLC: Multi-Center Study of New Medications to Treat Vaginal Infections, NCT02308046. URL:	A1 - Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02308046; (01/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	
711.	NCT02326285	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIB, NCT02326285. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326285; (18/12/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
712.	NCT02350361	WHO ICTRP: Peking University Third Hospital: Endostar Combination With Chemotherapy and EGFR-TKI in Lung Cancer Rechallenging Treatment After Acquired Resistance, NCT02350361. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02350361; (12/01/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
713.	NCT02418234	WHO ICTRP: First People's Hospital of Hangzhou: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure, NCT02418234. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418234; (03/04/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
714.	NCT02432898	WHO ICTRP: Topcon Medical Systems I: Non-Invasive Imaging of the Human Eye, NCT02432898. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02432898; (20/11/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
715.	NCT02442349	WHO ICTRP: AstraZeneca: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific, NCT02442349. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349; (11/05/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
716.	NCT02454933	WHO ICTRP: AstraZeneca: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours, NCT02454933. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933; (14/05/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
717.	NCT02479490	WHO ICTRP: Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori: PRednisone Plus EVerolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer After Failure of VEGFR - TKI, NCT02479490. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479490; (19/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
718.	NCT02480751	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-100STP PhaseII Clinical Study -Chronic Renal Failure (Primary Glomerular Disease/Nephrosclerosis), NCT02480751. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480751; (21/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
719.	NCT02485652	WHO ICTRP: Hanmi Pharmaceutical Company Limited: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of =2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung,	A1 - Patientenpopulation

		NCT02485652. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02485652; (22/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	
720.	NCT02488694	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer, NCT02488694. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02488694; (30/06/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
721.	NCT02558348	WHO ICTRP: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of AL3818 in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian or Cervical Cancer (AL3818-US-001), NCT02558348. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02558348; (26/09/2014); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
722.	NCT02564380	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC), NCT02564380. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564380; (10/09/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
723.	NCT02576431	WHO ICTRP: Bayer: A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors, NCT02576431. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576431; (12/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
724.	NCT02584478	WHO ICTRP: Advenchen Laboratories, LLC: Phase 1/2a Evaluation of Adding AL3818 to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Subjects With Recurrent or Metastatic Endometrial, Ovarian, Fallopian, Primary Peritoneal or Cervical Carcinoma (AL3818-US-002), NCT02584478. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584478; (28/08/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
725.	NCT02584647	WHO ICTRP: Gulam Manji: PLX3397 Plus Sirolimus in Unresectable Sarcoma and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors, NCT02584647. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584647; (21/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
726.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
727.	NCT02593162	WHO ICTRP: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, Ribavirin and TD-6450 in Participants With Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection, NCT02593162. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02593162; (29/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

728.	NCT02595840	WHO ICTRP: Universität Duisburg-Essen: Biomarker Study Accompanying the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE), NCT02595840. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02595840; (23/10/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
729.	NCT02614495	WHO ICTRP: Hutchison Medipharma Limited: Study of Sulfatinib in Treating Advanced Medullary Thyroid Carcinoma and Iodine-refractory Differentiated Thyroid Carcinoma, NCT02614495. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614495; (24/11/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
730.	NCT02622581	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients, NCT02622581. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622581; (02/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
731.	NCT02624570	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals: Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy, NCT02624570. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624570; (03/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
732.	NCT02637687	WHO ICTRP: Bayer: A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children, NCT02637687. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637687; (10/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
733.	NCT02701374	WHO ICTRP: Toray Industries I: Efficacy and Safety of TRK-700 in Patient With Post-Herpetic Neuralgia, NCT02701374. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701374; (26/02/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
734.	NCT02716428	WHO ICTRP: Trek Therapeutics, PBC: A Study of Faldaprevir, TD-6450 and Other Antivirals in Participants With Genotype 1b Hepatitis C Virus Infection, NCT02716428. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716428; (09/03/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
735.	NCT02727283	WHO ICTRP: GlaxoSmithKline: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Cohort, Dose Escalation Study in Normal Healthy Volunteers, NCT02727283. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727283; (14/12/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
736.	NCT02738983	WHO ICTRP: Hangzhou Cancer Hospital: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC, NCT02738983. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02738983; (04/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
737.	NCT02740894	WHO ICTRP: Taipei Veterans General Hospital T: Can Epidermal Growth Factor Receptor Improve the Postoperative Survivorship for	A1 - Patientenpopulation

		Inoperable Non-small Cell Lung Cancer With Spinal Metastasis ?, NCT02740894. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740894; (05/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
738.	NCT02755337	WHO ICTRP: Dr. Soetomo General Hospital: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, NCT02755337. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755337; (25/04/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
739.	NCT02777567	WHO ICTRP: AstraZeneca: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy), NCT02777567. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567; (13/05/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
740.	NCT02798991	WHO ICTRP: GlaxoSmithKline: A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind, Repeat Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Gastrointestinal Transit Time and Pharmacodynamic Biomarkers of GSK3179106 in Normal Subjects, NCT02798991. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02798991; (09/06/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
741.	NCT02830906	WHO ICTRP: Thammasat University: Effect of Ramosetron in Prevention of Intrathecal Morphine Induced Nausea and Vomiting, NCT02830906. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02830906; (06/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
742.	NCT02832856	WHO ICTRP: Mathematica Policy Research I: Testing the Effectiveness of the Full and Abridged Relationship Smarts Curriculum for 9th Grade Students, NCT02832856. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02832856; (08/07/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
743.	NCT02920996	WHO ICTRP: Dana-Farber Cancer Institute: Merestinib In Non-Small Cell Lung Cancer And Solid Tumors, NCT02920996. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02920996; (29/09/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
744.	NCT02973763	WHO ICTRP: Allist Pharmaceuticals I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer, NCT02973763. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02973763; (21/11/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
745.	NCT02978859	WHO ICTRP: Matthew Ingham: Sitravatinib in Advanced Liposarcoma and Other Soft Tissue Sarcomas, NCT02978859. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978859; (29/11/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
746.	NCT02990481	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT02990481. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT02990481; (29/11/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	
747.	NCT03002233	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-820 Study in Subjects on Hemodialysis With or Without Uremic Pruritus, NCT03002233. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03002233; (13/12/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
748.	NCT03008109	WHO ICTRP: Zaiwen Fan: Endostar Plus EGFR-TKI(Epidermal Growth Factor Receptor—Tyrosine-Kinase Inhibitor) as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC, NCT03008109. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008109; (29/12/2016); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
749.	NCT03025360	WHO ICTRP: Bayer: Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03025360. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025360; (16/01/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
750.	NCT03043248	WHO ICTRP: Toray Industries I: TRK-700 Drug-Drug Interaction Study With Digoxin and Midazolam, NCT03043248. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043248; (02/02/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
751.	NCT03044626	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Fostering Efficacy of Anti - PD-1 - Treatment: Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced NSCLC, NCT03044626. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044626; (05/01/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
752.	NCT03050437	WHO ICTRP: Samsung Medical Center: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI, NCT03050437. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050437; (22/09/2015); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
753.	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 am: 09.06.2020	A5 - Studientyp
754.	NCT03072160	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Cancer, NCT03072160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03072160; (03/03/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
755.	NCT03093116	WHO ICTRP: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements, NCT03093116. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093116; (06/03/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention

756.	NCT03154086	WHO ICTRP: GlaxoSmithKline: A Phase 1, First Time in Human (FTIH) Study to Evaluate GSK3352589, a REarranged During Transfection (RET) Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Healthy Volunteers, NCT03154086. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154086; (12/05/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
757.	NCT03182257	WHO ICTRP: Ono Pharmaceutical Co. Ltd: Study of ONO-7579 in Patients With Advanced Solid Tumors/ NTRK Gene Fusion Positive Advanced Solid Tumors, NCT03182257. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03182257; (19/05/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
758.	NCT03188926	WHO ICTRP: Istituto Ortopedico Rizzoli: Surgical Treatment of Long Bone Metastases, NCT03188926. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188926; (09/06/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
759.	NCT03206931	WHO ICTRP: Bayer: Expanded Access to Provide Selitrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion, NCT03206931. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206931; (29/06/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
760.	NCT03213704	WHO ICTRP: National Cancer Institute: Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial), NCT03213704. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213704; (10/07/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
761.	NCT03246659	WHO ICTRP: Paola Anna Erba: Radiolabelled CCK-2/Gastrin Receptor Analogue for Personalized Theranostic Strategy in Advanced MTC, NCT03246659. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03246659; (28/07/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
762.	NCT03309462	WHO ICTRP: Shanghai Chest Hospital: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy, NCT03309462. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03309462; (10/10/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
763.	NCT03345810	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION), NCT03345810. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345810; (14/11/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
764.	NCT03346330	WHO ICTRP: Toray Industries I: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), Food-effect of TRK-750, NCT03346330. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03346330; (08/11/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

765.	NCT03375437	WHO ICTRP: Centre Leon Berard: RNASARC - Molecular Screening Program of Soft Tissue Sarcomas With Complex Genomic Profile to Detect NTRK1/2/3, ROS1 or ALK Gene Fusions, NCT03375437. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03375437; (04/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
766.	NCT03382418	WHO ICTRP: National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Evaluating the Safety and Immunogenicity of an HIV Vaccine (gp145 C.6980) in Healthy, HIV-Uninfected Adults in the United States, NCT03382418. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03382418; (11/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
767.	NCT03389815	WHO ICTRP: Qilu Pharmaceutical Co. L: A Study Evaluates the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of WX-0593 in Advanced Solid Tumor Patients, NCT03389815. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389815; (06/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
768.	NCT03425136	WHO ICTRP: University of Washington: Systems Analysis and Improvement Approach for Prevention of MTC HIV Transmission, NCT03425136. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425136; (26/01/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
769.	NCT03428022	WHO ICTRP: Shenzhen People's Hospital: Apatinib Combined With EGFR-TKI for Advanced Slow-progressed EGFR-TKI Resistant NSCLC, NCT03428022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428022; (15/01/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
770.	NCT03439774	WHO ICTRP: Topcon Medical Systems I: Comparative Study of the Topcon Tonometers CT-800 and TRK-2P and the Haag-Streit Goldmann Manual Tonometer and Topcon SP-1P, NCT03439774. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439774; (08/12/2017); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
771.	NCT03452150	WHO ICTRP: InventisBio Inc.: D-0316 First Time in Patients Ascending Dose Study, NCT03452150. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03452150; (13/02/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
772.	NCT03502850	WHO ICTRP: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co. L: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of ASK120067 in Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer, NCT03502850. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502850; (10/04/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
773.	NCT03516214	WHO ICTRP: University of Cologne: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations, NCT03516214. URL: https://	A1 - Patientenpopulation

		clinicaltrials.gov/show/NCT03516214; (29/03/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	
774.	NCT03532698	WHO ICTRP: Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), NCT03532698. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698; (24/04/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
775.	NCT03556228	WHO ICTRP: VM Oncology, LLC: Oral TrkA Inhibitor VMD-928 for Treatment of Advanced Adult Solid Tumors or Lymphoma, NCT03556228. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556228; (29/04/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
776.	NCT03727802	WHO ICTRP: Toray Industries I: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of TRK-250 for Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis, NCT03727802. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727802; (24/10/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
777.	NCT03727867	WHO ICTRP: Haihua Yang: Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Combined With Early Stereotactic Body Radiation Therapy to the Primary Tumor in Advanced Non-small Cell Lung Cancer, NCT03727867. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03727867; (27/10/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
778.	NCT03780517	WHO ICTRP: Boston Pharmaceuticals: Safety, Efficacy, and Tolerability of BOS172738 in Patients With Advanced Rearranged During Transfection (RET) Gene-Altered Tumors, NCT03780517. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03780517; (12/12/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
779.	NCT03802240	WHO ICTRP: Innovent Biologics Co. Ltd.: Sintilimab ± IBI305 Plus Chemotherapy (Pemetrexed + Cisplatin) for EGFRm + Locally Advanced or Metastasis Non-Squamous NSCLC Patients After EGFR-TKI Treatment Failure, NCT03802240. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03802240; (07/01/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
780.	NCT03834961	WHO ICTRP: Children's Oncology Group: Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia, NCT03834961. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834961; (22/01/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
781.	NCT03838692	WHO ICTRP: Antonio Fojo: Ponatinib in Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer, NCT03838692. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838692; (11/02/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

782.	NCT03862547	WHO ICTRP: University Of Perugia: NGF, TrKA,p75NTR in Men With ED and Diabetes With or Without MS, NCT03862547. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03862547; (14/02/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
783.	NCT03872947	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors, NCT03872947. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT03872947; (07/03/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
784.	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 am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
785.	NCT04007835	WHO ICTRP: Guangdong Association of Clinical Trials: Anlotinib Hydrochloride Combined With EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Treating Advanced NSCLC Patients With Acquired Resistance to EGFR-TKI, NCT04007835. URL: https:// clinicaltrials.gov/show/NCT04007835; (25/06/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
786.	NCT04010240	WHO ICTRP: Institut Bergonié: A Retrospective Study to Determine the Incidence of NTRK Fusions. NTRK Study, NCT04010240. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04010240; (03/07/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
787.	NCT04018183	WHO ICTRP: National Taiwan University Hospital: The Role of Protein Tyrosine Kinase 7 (PTK7) in Non-small Cell Lung Cancer, NCT04018183. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04018183; (16/05/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
788.	NCT04094610	WHO ICTRP: Turning Point Therapeutics I: A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations, NCT04094610. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094610; (12/09/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A2 - Intervention
789.	NCT04130425	WHO ICTRP: Mayo Clinic: A Comparison Study of Three Standard Elbow Wrist Hand Orthoses to Limit Forearm Rotation, NCT04130425. URL: https://clinicaltrials.gov/ show/NCT04130425; (13/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
790.	NCT04142437	WHO ICTRP: Bayer: Study to Learn More About the Safety and Effectiveness of the Drug VITRAKVI During Routine Use in Patients With TRK Fusion Cancer Which is Locally Advanced or Spread From the Place Where it Started to Other Places in the Body, NCT04142437. URL: https://clinicaltrials.gov/	A2 - Intervention

		show/NCT04142437; (17/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	
791.	NCT04151342	WHO ICTRP: University Health Network, Toronto: CAnadian CAncers With Rare Molecular Alterations (CARMA) - Basket Real-world Observational Study (BROS), NCT04151342. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04151342; (29/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A7 - Publikationstyp
792.	NCT04179656	WHO ICTRP: Tianjin Medical University Second Hospital: The Basket Study of Pyrotinib Maleate for HER2-Postive Solid Tumor, NCT04179656. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179656; (25/11/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
793.	NCT04204928	WHO ICTRP: Blueprint Medicines Corporation: Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC, NCT04204928. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204928; (17/12/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
794.	NCT04221529	WHO ICTRP: AIO-Studien-gGmbH: Patients With ES-SCLC and ECOG PS=2 Receiving Atezolizumab-Carboplatin-Etoposide, NCT04221529. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04221529; (12/09/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
795.	NCT04275960	WHO ICTRP: Bayer: Study in Healthy Adult Male Participants to Gather Information How the Human Body Absorbs, Distributes and Excretes the Study Drug Selitrectinib Including the Effect of the Interaction of Food With the Study Drug on the Human Body, NCT04275960. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04275960; (18/02/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
796.	NCT04282590	WHO ICTRP: Toray Industries I: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of TRK-750 for the Treatment of Patients With CIPN (Chopin Study), NCT04282590. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04282590; (17/02/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
797.	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 am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
798.	NCT04351256	WHO ICTRP: Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest: Thoracic Radiotherapy Plus Durvalumab in Elderly and/or Frail NSCLC Stage III Patients Unfit for Chemotherapy, NCT04351256. URL: https://clinicaltrials.gov/	A1 - Patientenpopulation

		show/NCT04351256; (29/02/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	
799.	NCT04396951	WHO ICTRP: University Rovira i Virgili: Optimal Heating Temperature in Major Burns Patients, NCT04396951. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04396951; (06/05/2020); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
800.	NL8111	WHO ICTRP: University Medical Center Groningen: ML41176 Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease, NL8111. URL: https://trialregister.nl/trial/8111; (24/10/2019); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
801.	PER-108-06	WHO ICTRP: ASTRAZENECA - PERU,: ZD6474 (ZACTIMA™) Phase III Study in EGFR Failures, PER-108-06. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=108-06; (18/01/2007); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation
802.	TCTR20180314001	WHO ICTRP: Faculty of Medicine CU: Detection of global methylation and histone acetylation in aggressive variants of thyroid carcinoma by immunohistochemical analysis, TCTR20180314001. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=3348; (13/03/2018); aufgerufen am: 09.06.2020	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STARTRK-2

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Durch Genumlagerungen in einem der drei NTRK (1/2/3) -Gene oder des ROS1-Gens entstehen onkogene Fusionsproteine mit ständig aktiven Kinasedomänen, welche das Tumorwachstum 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. 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.
Methoden		
3	Probanden / Patienten	
3a	• 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	**Einschlusskriterien:** 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. Hinweis: Patienten mit diagnostiziertem anaplastisch-großzellligem Lymphom, die

		eine der genannten Genumlagerung aufwiesen, können in STARTRK-2 eingeschlossen werden, wenn sie alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. 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. 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. 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-konvulsive Therapie benötigen, kann ein nicht-Enzym-induzierendes Antiepileptikum verwendet werden. Erlaubte Antiepilektika 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. 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

		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. 6. Zwischen vorangehender Chemotherapie oder einer zielgerichteten Therapie und Beginn der Therapie mit Entrectinib müssen mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertzeiten, 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. 7. Nach einer Antikörper-basierten Therapie müssen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Entrectinib vergangen sein. 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. 9. Alter ≥18 Jahre. 10.ECOG Performance Status ≤ 2 und eine Lebenserwartung von mindestens 4 Wochen 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. 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.

		13. Fähigkeit Kapseln mit Entrectinib zu schlucken ohne diese zu öffnen oder zu zerkleinern. 14. Bereitschaft geplante Visiten, Behandlungsplan, Laboruntersuchungen und andere Untersuchungen durchzuführen zu lassen. 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. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllen, werden aus STARTRK-2 ausgeschlossen: 1. Aktuelle Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie. 2. Vortherapie mit einem zugelassenen oder in klinischer Prüfung befindlichem TRK-, ROS1-oder ALK-Inhibitor. Hinweis: Eine Vortherapie mit Criztotinib 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. Hinweis: Der ALK-Basket mit NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und bei denen ein alleiniger ZNS-Progress festgestellt wurde, wurde geschlossen. 3. Vorherige Krebserkrankung, die die Beurteilunge der Verträglichkeit und Wirksamkeit im Hinblick auf die Einschluss-bedingende 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 Beurteilunge von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib beeinträchtigen würde. 5. Jeglicher Zustand während der letzten 3 Monate, der die Beurteilunge von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib beeinflussen könnte:

		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. 6. Krankengeschichte eines nicht-pharmakologisch induziertem verlängertem QTc-Intervals. 7. Krankengeschichte mit weiteren Risikofaktoren für Torsade de pointes. 8. Periphere sensorische Neuropathie ≥ Grad 2. 9. Bekannte aktive Infektionen, die die Beurteilunge von Verträglichkeit und Wirksamkeit von Entrectinib beeinflussen könnten. 10. Aktive gastrointestinale Erkrankungen oder andere Malabsorptionsstörungen, welche die Absorption von Entrectinib beeinflussen würden. 11. Bekannte interstitielle Lungenerkrankungen, interstitielle Fibrose oder Krankengeschichte einer Tyrosinkinaseinhibitor-induzierten Pneumonitis. Hinweis: Strahlen-induzierte Erkrankungen zählen nicht zu diesem Ausschlusskriterium. 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 Beurteilunge 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. **Rekrutierung:** 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-

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Genumlagerungen nachgewiesen werden, willigen in Stufe zwei in das Screening für die klinische Studie ein (Einverständniserklärung klinische Studie). Die beiden Einverständniserklärungen sind unabhängig voneinander. Die Rekrutierung erfolgt in den Studienzentren auf Basis der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. **Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden** 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).
4	Intervention	
4a	Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • 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)	Studiendauer: Einschluss des ersten Patienten: 19.11.2015 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. Die Studie rekrutiert weiter. Arzneimittelverabreichung und Zeitspanne der Verabreichung 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. 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. An Tag 1 mit klinischer Visite wird Entrectinib entsprechend den Angaben der Studienschwester bzw. des Prüfarztes nach den Untersuchungen verabreicht, die vor der

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		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. 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. 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. Compliance Zu jeder klinischen Visite werden die Patienten gebeten nicht benötigte Studienmedikation zurückzugeben. 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. Zum Studienende stellt der Sponsor ein Vorgehen zur Entsorgung nicht verwendeter Studienware bereit.
5	Zielsetzungen	
5a	• Spezifische Studienziele und Hypothesen	**Primäres Studienziel** Beurteilunge der Wirksamkeit von Entrectinib bei Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genumlagerung anhand der: • Objektiven Ansprechrate (ORR, objective response rate) ermittelt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (BICR, blinded independent central review) **Sekundäre Studienziele** • 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**
		• Bestimmung von intrakraniellem 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 • Beurteilunge 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 • Beurteilunge des Effektes von Entrectinib auf die ventrikuläre Repolarisation • Bestimmung von Krankheits- und Behandlungsbedingten Symptomen und des Gesundheitszustands **Explorative Studienziele** • 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 **Hypothesen** In dieser Basketstudie wurde ein 2-Stufen sequentielles Design verwendet. Bei einer

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Ansprechrate von von Entrectinib von ≤ 20 % wird von einem nicht ausreichenden Ansprechen ausgegangen. Eine Ansprechrate von von Entrectinib von ≥ 40 % wird als ausreichend angesehen, um weitere Studien zu planen.
6	Zielkriterien	
6a	• 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	**Erhebung des Tumorstatus** Der Tumorstatus wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: 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 ± Becken (abhängig von der Tumorlokalisation) plus Gehirn- und/oder Skelettszintigrafie (wenn zutreffend). 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. 2. Für Patienten mit primärem Gehirntumor ist nur der CT/MRT-Scan des Gehirns zum Screening und während der Studie notwendig. 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,

		sofern diese nicht durch CT/MRT bestätigt werden. 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). Dieses Vorgehen wird sowohl beim Screening als auch während der Studie durchgeführt. Bei Patienten mit ZNS-Beteiligung erfolgt die radiologische Bestätigung des intrakraniellen objektiven Tumoransprechens gemäß ZNS-RECIST, RANO oder RANO-BM, je nachdem was zutreffend ist, und wird nur durch BICR bestätigt. Weitere Details sind im Protokoll im Abschnitt 7.1.8 enthalten. **Unabhängiges Bewertungsgremium (BICR):** 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. **Wirksamkeitsanalysen** 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 Prüfärzte 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. **Analyse des primären Endpunkts** **Objektives Ansprechen** 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.

		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. Non-Responder werden wie folgt definiert: Patienten ohne bestätigtes objektives Ansprechen Patienten ohne Erhebung des post-Baseline-Tumorstatus Patienten, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, aber die Behandlung aufgrund jeglichen Grundes abbrachen, bevor eine Erhebung des Ansprechens nach Baseline durchgeführt werden konnte ORR wird dargestellt als der Anteil von Respondern inklusive des korrespondierenden 2-seitigen 95 % Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls (KI). **Analyse der sekundären Endpunkte** **Bestes Gesamtansprechen** 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. **Klinische Benefitrate**

		Klinische Benefitrate (CBR, Clinical Benefit Rate) ist der Anteil Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: CR oder PR Stabile Erkrankung (SD, stable disease) für mindestens 6 Monate nach der ersten Dosis Entrectinib, erhoben via RECIST v1.1. Patienten ohne post-Baseline-Tumorerhebung oder Patienten, die nur eine Dosis Entrectinib erhielten, oder Pateinten, die die Behandlung aufgrund jeglicher Gründe vor der ersten post-Baseline-Untersuchung unterbrachen, sind definiert als Patienten, die keinen klinischen Nutzen erhalten. Das 2-seitige 95 % Clopper-Pearson-KI wird dargestellt. **Intrakranielles Tumoransprechen** 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-Beurteilunge wie folgt: 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. 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. Das 2-seitige 95 % Clopper-Pearson-KI wird dargestellt. 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-

		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. **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. **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 eintrat. 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]). **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. **Gesamtüberleben**

		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. **Time to Event Analysen** Für DOR, TTR, PFS, Zeit bis zum ZNS-Progress, IC-PFS und OS werden dder 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). **Bewertung der Antitumoraktivität** Messungen der Zieltumorläsionen nach BICR werden nach Tumorlokalisation getrennt und gemeinsam für alle Lokalisationen unter Verwendung deskriptiver Statistiken für die folgenden Parameter zusammengefasst: Summe der Durchmesser (mm) zur Baseline Änderung der Summe der Durchmesser (mm) im Vergleich zur Baseline Prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser zur Baseline 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 Tumorlokalisation an.

		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. **Unerwünschte Ereignisse (UE)** 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 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 18.0) in die bevorzugte Begriffs- und Systemorganklasse (SOC) codiert. 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. **Klinische Laborergebnisse** Normbereiche werden verwendet, um Werte außerhalb des Normbereichs zu identifizieren. Abweichende Laborergebnisse werden gemäß NCI CTCAE v4.0 bewertet. Es werden beschreibende Statistiken für jedes Testergebnis und für Änderung von Baseline zu jeder Visite bereitgestellt. Wenn zutreffend wird eine Verschiebungszusammenfassung der Baseline-Grade nach maximalem CTCAE-Grad nach Beginn der Studie vorgelegt. Für

		jeden Laborparameter wird der Baseline-Wert als der letzte Laborwert definiert, der am oder vor dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt wurde. 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. **Patient Reported Outcomes und Analysen** 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. 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 ≥ 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. 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. Eine ≥ 10-Punkte-Änderung des Subskalen-Scores für Symptome wird von Patienten als

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		klinisch signifikant empfunden (Osoba et al. 1998). 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. Weitere Endpunkte umfassen Elektrokardiogramme, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Tumormarker.
7	Fallzahl	
7a	• Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Alle Baskets, die für den primären Endpunkt in Betracht kommen (Ohne ROS1-Positiv, ROS1-Inhibitor-naive NSCLC):** Für jeden Basket wurde eine wahre Ansprechrate von ≤ 20 % als unzureichend angenommen um die Studie fortzuführen. Während eine wahre Ansprechrate von ≥ 40 % als ausreichend betrachtet wird. Auf Basis sequenziellen Testens mit einer mindestens 80 %igen Power und einseitigem Alpha von 0,025 wurde die erste Testphase pro Basket gestartet. Hier wurden 13 Patienten pro Basket eingeschlossen. Ab dem 4. Patienten mit Ansprechen galt die erste Testphase und der Basket als erfolgreich. Falls es zu weniger als 4 Respondern in der ersten Phase kam, wurde die Rekrutierung in diesem Basket geschlossen. Bei Erfolg der ersten Phase werden 49 weitere Patienten eingeschlossen. • Wenn in einem Basket der 14. Patient mit Ansprechen beobachtet wird, gilt in diesem Basket der primäre Endpunkt als erreicht (eine Ansprechrate von ≤ 20 % als widerlegt) • Falls alle 49 Patienten eingeschlossen werden und 13 Wochen nach Tag 1 Zyklus 1 weniger als 14 Patienten ein Ansprechen zeigen, gilt der primäre Endpunkt als nicht erreicht Bei einer wahren Ansprechrate von 20 % liegt die Wahrscheinlichkeit die Rekrutierung bereits in der ersten Phase zu stoppen bei 75 %. Gleichzeitig liegt die Wahrscheinlichkeit die Rekrutierung bei einer wahren Ansprechrate

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		von 40 % in der ersten Phase zu stoppen bei 17 %.
7b	• Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	**Zuweisung** Nicht zutreffend. Die Studie ist nicht randomisiert. **Zuweisung der Patienten zu den Baskets** Patienten werden mithilfe eines IWRS-Systems eingeschlossen. Es sammelt mindestens folgende Daten zu Studieneinschluss: Genfusion, Kategorie des testenden Labors, Tumorlokalisation, vorangegangener Behandlungsstatus und messbare Erkrankung nach RECIST v1.1. **“Nicht-auswertbar für primären Endpunkt” Basket** 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. 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.
9	Verblindung	
9a	• 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?	**Verblindung** Nicht zutreffend. Open-Label Studie
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	

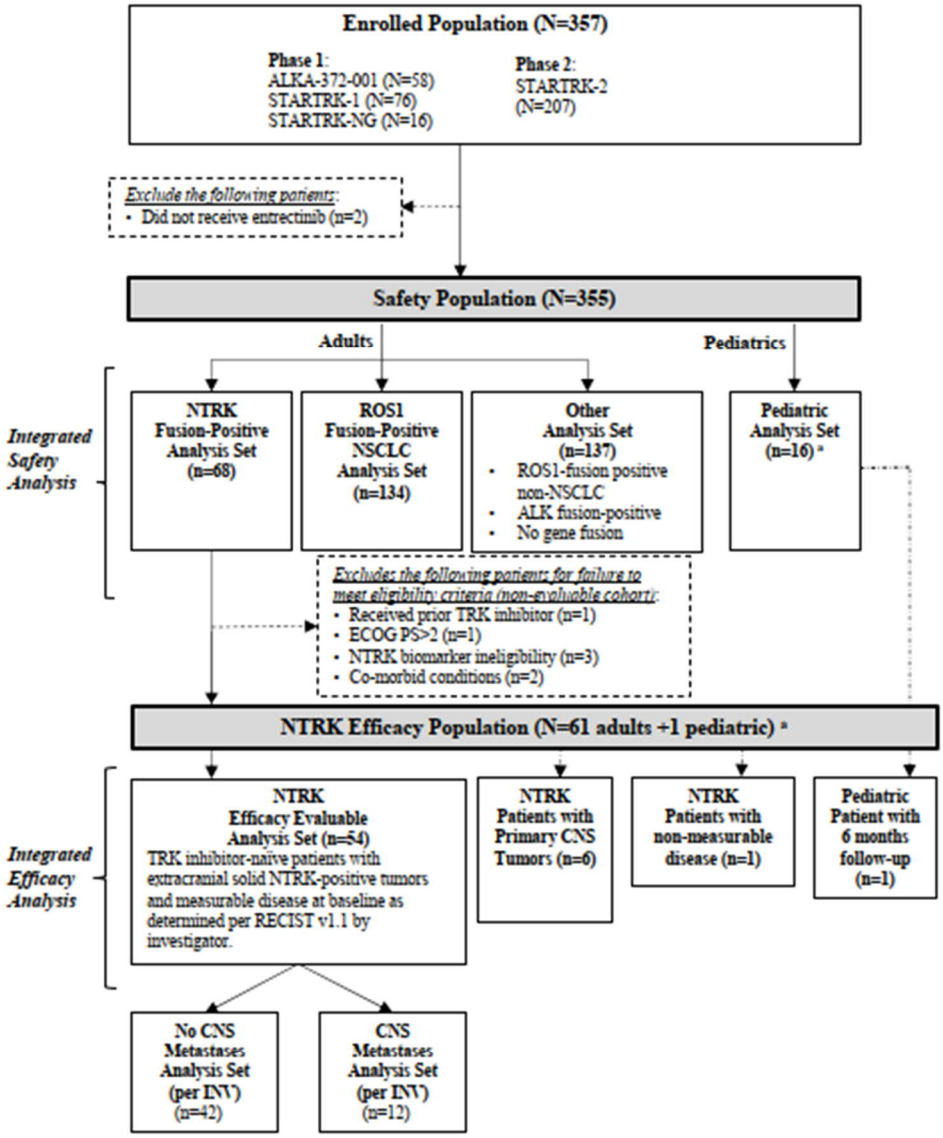
Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
11	Statistische Methoden	
11a	• Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten	**Grundsätzliche statistische Annahmen** Jeder Basket wird als eigene unabhängig Studie 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 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.
11b	• 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	**Subgruppenanalysen** • 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)

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• 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) **Fehlende Daten** • 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. 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.
Resultate		
12	Patientenfluss	
12a	• Patientenfluss durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und	

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (Diagramm siehe unten)	
12b	• 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 Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • 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	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 aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. 207 Patienten wurden eingeschlossen und 206 mit Entrectinib behandelt (erhielten mindestens eine Dosis), ein Patienten 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). 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 ≥ 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. Zum Clincal 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. **Patienten, die die Behandlung frühzeitig abgebrochen haben** 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

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		der Einverständniserklärung (6,7 %), Nicht Compliance (0,8 %) und andere Gründe (0,8 %).
13	Aufnahme / Rekrutierung	
13a	• Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Ergebnisse des Datenschnitts NDA beinhalten die Daten vom 16.11.2015 (first patient enrolled) bis zum CCOD am 31.05.2018 für Patienten, die bis zum 30.11.2017 eingeschlossen wurden. **Nachbeobachtung** Patienten, die die Behandlung abbrachen werden in die Überlebens-Nachbeobachtungsphase eingeschlossen und verbleiben bis zum Tod in der Studie, loss to follow up oder Entzug der Einverständniserklärung (Infored Consent), je nach dem was zuerst eintritt.
13b	• 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.



ALK=anaplastic lymphoma kinase; CNS=central nervous system; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; INV=investigator; NSCLC=non-small cell lung cancer; NTRK=neurotrophic tyrosine receptor kinase; RECIST=Response Evaluation Criteria for Solid Tumors; TRK=tropomyosin receptor kinase.

[a] In addition, 4 pediatric patients with tumors harboring an NTRK gene fusion have been enrolled after 30 November 2017 in the expansion portion of STARTRK-NG. Preliminary efficacy data (<6 months follow-up) for these 4 pediatric patients are provided in Appendix 2. Additional efficacy follow-up (at least 6 months) is planned to be submitted at the time of safety follow-up.

Abbildung 4-45: 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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STARTRK-2

Studie: GO40782 (STARTRK-2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Entrectinib.CSR, CTP

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilunge („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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; <u>obligate</u> 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; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Prüfärzte 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 Wirksamkeitsendpunkte 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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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: Intrakranielle 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 ZNS-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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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:

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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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: Zeit bis zum ZNS Progress

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 ZNS-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 Zeit bis zum ZNS Progress wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der einer Unterpopulation der Efficacy Evaluable Analysis Population durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten, zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 eine messbare Erkrankung zeigten und eine, vom BICR bewertete, messbare ZNS-Beteiligung hatten.

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 Analysis Population umfasste alle Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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 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 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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität (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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 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

5. 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

6. 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 umfasstealle Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

7. 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

8. 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 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität

5. 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-LC13) wurde vom Patienten berichtet.
CSR

6. 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-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 Patienten mit NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naiven soliden Tumoren, die mindestens eine Dosis Entrectinib erhalten haben, TRK-Inhibitor-naiv waren, mindestens 12 Monate follow-up nach dem ersten Ansprechen hatten und zu Studienbeginn nach RECIST 1.1 eine messbare Erkrankung zeigten.

CSR

7. 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

8. 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** ☐ **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 auszugehenCSR, 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 Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses

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 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** ☐ **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: Endpunkt: Patienten mit häufigen 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 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** ☐ **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

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilunge gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilunge 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 Gruppenzuteilunge erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungessequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungessequenz 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 Gruppenzuteilunge („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilunge 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 Gruppenzuteilunge beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilunge fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilunge 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 Gruppenzuteilunge ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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 NTRKf+ NTRK-Inhibitor-naive solide Tumore 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.