

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Repotrectinib (AUGTYRO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4B

Fortgeschrittenes ROS1-positives NSCLC

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	45
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	46
4.2.5.2.3 Analysepopulationen.....	54
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	71
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	76
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	78
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	78
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	78
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	78
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	79
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	79
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	81
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	81
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	82
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	83
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	83
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	84
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	88
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	89
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	90
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	91
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	91
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben.....	104
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität – Tumoransprechen.....	108
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben.....	113
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	117
4.3.2.3.3.6	Endpunkt Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	133
4.3.2.3.3.7	Endpunkte Verträglichkeit.....	137
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	140
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	140
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	140

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	141
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	151
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	151
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	151
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	151
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	152
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	152
4.6	Referenzliste.....	153
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		160
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		163
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		165
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		166
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		173
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		183

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 4-3: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	21
Tabelle 4-4: Ergebnisse des naiven Vergleichs und MAIC zwischen Repotrectinib und Crizotinib für TKI-naive Patienten basierend auf TRIDENT-1 und POMEA.....	23
Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-6: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-7: Trennpunkte der Subgruppen.....	59
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	77
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	77
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	79
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	79
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	80
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	80
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	82
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	83
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	83
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	94
Tabelle 4-40: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97

Tabelle 4-41: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-42: Übersicht über die vorliegenden Datenschnitte der Studie TRIDENT-1	102
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	104
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	104
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben...	105
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TRIDENT-1 (SAF).....	105
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Tumoransprechen	108
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Morbidität – Tumoransprechen	109
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Objektive Ansprechrate gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS).....	109
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS).....	110
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Intrakranielle objektive Ansprechrate gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS).....	111
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des intrakraniellen objektiven Ansprechens gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)	112
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Progressionsfreies Überleben	113
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben	113
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS).....	114
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Intrakranielles progressionsfreies Überleben gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)	116
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	117
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	118
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie TRIDENT-1 (SAF)	118
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13	124
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13	125

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie TRIDENT-1 (SAF)	126
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	133
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	134
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Verträglichkeit	137
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit.....	138
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit in der Studie TRIDENT-1 – UE-Hauptkategorien (SAF).....	138
Tabelle 4-69: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC	144
Tabelle 4-70: Ergebnisse des naiven Vergleichs und MAIC zwischen Repotrectinib und Crizotinib für TKI-naive Patienten basierend auf TRIDENT-1 und POMEA.....	145
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	151
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRIDENT-1.....	174
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRIDENT-1	184

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	75
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4: Studiendesign der Studie TRIDENT-1	100
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) in der Studie TRIDENT-1	107
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben gemäß BICR (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) in der Studie TRIDENT-1	115
Abbildung 7: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Fatigue (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	120
Abbildung 8: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Schmerz (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	121
Abbildung 9: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Übelkeit und Erbrechen (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	121
Abbildung 10: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Dyspnoe (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	122
Abbildung 11: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Schlaflosigkeit (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	122
Abbildung 12: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Appetitlosigkeit (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt).....	123
Abbildung 13: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Obstipation (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt).....	123
Abbildung 14: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Diarrhoe (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	124
Abbildung 15: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Dyspnoe (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	128

Abbildung 16: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Husten (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	128
Abbildung 17: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Bluthusten (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	129
Abbildung 18: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Wunder Mund (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	129
Abbildung 19: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Dysphagie (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	130
Abbildung 20: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Periphere Neuropathie (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	130
Abbildung 21: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Alopezie (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	131
Abbildung 22: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Brustschmerzen (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	131
Abbildung 23: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Schmerzen in Arm/Schulter (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	132
Abbildung 24: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Sonstige Schmerzen (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	132
Abbildung 25: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Globaler Gesundheitszustand (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	134
Abbildung 26: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Körperliche Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	135
Abbildung 27: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Rollenfunktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	135
Abbildung 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Emotionale Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	136
Abbildung 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Kognitive Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)	136

Abbildung 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Soziale Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) 137

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BID	2-mal täglich (lat. bis in die)
BMS	Bristol Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EXP	Expansionskohorte
FAS	Full Analysis Set
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
IC-BOR	Intrakranielles bestes Ansprechen (Intracranial Best Overall Response)
IC-DOR	Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response)
IC-ORR	Intrakranielle objektive Ansprechrate (Intracranial Objective Response Rate)
IC-PFS	Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB/EC	Institutional Review Board/Ethics Committee
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NGS	Next-Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-L1	Programmed Death Ligand-1

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	1-mal täglich (lat. quaque die)
qPCR	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion (quantitative Polymerase Chain Reaction)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROS1	c-Ros Onkogen 1
RP2D	Empfohlene Dosis für die Phase 2 (Recommended Phase 2 Dose)
SAF	Safety Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
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

Gibt es einen medizinischen Nutzen und einen medizinischen Zusatznutzen von Repotrectinib als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem c-Ros Onkogen 1-(ROS1-) positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)?

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz.

Population, Intervention und Vergleichstherapien

Population

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Repotrectinib erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC [1].

„Fortgeschritten“ als Oberbegriff umfasst sowohl metastasierte als auch fortgeschrittene Stadien (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2).

Intervention

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Repotrectinib (Details siehe Abschnitt 4.2.2).

Vergleichstherapie

Aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) ergibt sich folgende ZVT (siehe Modul 3B, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2):

a) Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI; nachfolgend TKI-naive Patientengruppe):

Crizotinib

b1) Patienten mit Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI (nachfolgend TKI-vorbehandelte Patientengruppe) mit Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Expression ≥ 50 %:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

b2) TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression < 50 %:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)

Die ZVT für TKI-vorbehandelte Patienten wird nachfolgend Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie genannt.

Beantwortung der Fragestellung

In der durchgeführten Literatur- und Studienregisterrecherche wurden keine randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) oder nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit Ergebnissen zu Repotrectinib gefunden. Daher wurde zur Beantwortung der Fragestellung die nicht-vergleichende Zulassungsstudie TRIDENT-1 als best-verfügbare Evidenz herangezogen.

Datenquellen

Es wurde nach RCT und weiteren Untersuchungen mit Repotrectinib gesucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC
Intervention	Repotrectinib (Monotherapie)
Vergleichstherapie	<p><u>TKI-naive Patientengruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib <p><u>TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

Einschlusskriterien	
	<p><u>TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression < 50 %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patienten mit ECOG PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)
Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
<p>ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC; N ≥ 10
Intervention	Repotrectinib (Monotherapie)
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Interventionelle, klinische Studien; Primärforschung
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = c-Ros Onkogen 1	

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen, sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt, eine Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte erfolgt dennoch.

Auf eine Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit wurde aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns verzichtet. Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgte basierend auf Besonderheiten des Anwendungsgebiets von Repotrectinib (siehe Abschnitt 4.4.1).

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Tumoransprechen, operationalisiert als
 - Objektive Ansprechrates (ORR) inkl. bestes Ansprechen (BOR)
 - Dauer des Ansprechens (DOR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Krankheitssymptomatik gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Verträglichkeit

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Zum Therapieabbruch führende UE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)		
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	44,42 (37,32; N.A.)	25,13 (17,77; N.A.)
24-Monats-Überlebensrate in % (95 %-KI)	72 (63; 82)	52 (41; 64)
Morbidität		
Tumoransprechen⁽¹⁾		
Objektive Ansprechrte (ORR) in % (95 %-KI)	75,7 (66,8; 83,2)	49,1 (39,2; 59,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten (95 %-KI)	33,61 (25,46; N.A.)	14,75 (7,56; 23,33)
Intrakranielle objektive Ansprechrte (IC-ORR) in % (95 %-KI)	84,6 (54,6; 98,1)	43,5 (23,2; 65,5)
Mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR) in Monaten (95 %-KI)	27,83 (22,54; N.A.)	18,43 (17,54; N.A.)
Progressionsfreies Überleben (PFS)⁽¹⁾		
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	27,40 (19,55; 37,32)	9,23 (7,29; 11,01)
24-Monats-PFS in % (95 %-KI)	54 (43; 64)	24 (14; 34)
Medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben (IC- PFS) in Monaten (95 %-KI)	29,63 (24,71; N.A.)	6,34 (3,45; 19,35)
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen ausgenommen Obstipation: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Husten: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung	Husten, sonstige Schmerzen: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>		
Jegliche UE, n (%)	116 (100,0)	104 (98,1)
Schwere UE, n (%)	74 (63,8)	51 (48,1)
Schwerwiegende UE, n (%)	51 (44,0)	37 (34,9)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	17 (14,7)	12 (11,3)
<p>DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; FAS = Full Analysis Set; IC-DOR = Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response); IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrate (Intracranial Objective Response Rate); IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht erreicht; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Berechnet auf der FAS-Population (N = 115 bzw. N = 106)</p>		

Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-naive Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Zum Vergleich gegenüber der ZVT Crizotinib wird ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate und progressionsfreies Überleben herangezogen (siehe Tabelle 4-4). Dazu wurden fünf verfügbare klinische Studien zur Behandlung von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib gepoolt betrachtet (PROFILE 1001, OO-1201, Kohorte A von METROS, EUCROSS und ROS1-Population in AcSé; nachfolgend POMEA) [2–4]. Basierend auf dem Datenschnitt vom 15. Oktober 2023 wurden die patientenindividuellen Daten des Efficacy Analysis Set der TRIDENT-1 gemäß statistischem Analyseplan (SAP) der Studie verwendet [5], wobei die Behandlung bis zum 15. Oktober 2021 gestartet haben musste. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse dieser Population sind weitgehend vergleichbar mit den bewertungsrelevanten Populationen des Safety Set (SAF) und des Full Analysis Set (FAS). Für weitere Details wird auf den entsprechenden Bericht sowie die zugehörige Publikation verwiesen [2, 4].

Tabelle 4-4: Ergebnisse des naiven Vergleichs und MAIC zwischen Repotrectinib und Crizotinib für TKI-naive Patienten basierend auf TRIDENT-1 und POMEA

Endpunkt	Crizotinib in POMEA ⁽¹⁾ (N = 273)	Naiver Vergleich (Repotrectinib vs. Crizotinib)	MAIC (Repotrectinib vs. Crizotinib) ⁽²⁾
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽³⁾	
	37,1 (30,5; 51,9)	0,64 (0,41; 1,00)	0,58 (0,36; 0,92)
Morbidität			
Tumoransprechen			
Objektive Ansprechrate (ORR)	ORR (95 %-KI) ⁽⁴⁾	OR (95 %-KI)	
	71 (65; 76)	1,56 (0,83; 2,91)	1,48 (0,76; 2,87)
Dauer des Ansprechens (DOR)	Mediane DOR in Monaten (95 %-KI)	N.A.	
	19,0 (8,3; N.A.) – 24,7 (15,2; 45,3) ⁽⁵⁾		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽³⁾	
	14,6 (12,8; 18,5)	0,50 (0,34; 0,74)	0,44 (0,29; 0,67)
<p>CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MAIC = Matching-Adjusted Indirect Comparison; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); OR = Odds Ratio; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; vs. = Versus</p> <p>(1) Gepoolte Analyse der Studien PROFILE 1001, OO-1201, METROS, EUCROSS, AcSé zur Behandlung von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib [2, 4]</p> <p>(2) Gemäß MAIC-Hauptanalyse [2].</p> <p>(3) Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G zu finden.</p> <p>(4) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus kompletten (CR) und partiellem Ansprechen (PR).</p> <p>(5) Für die Studie AcSé lagen keine Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens vor; daher wird für die Dauer des Ansprechens die Spanne der Studien EUCROSS, PROFILE 1001, OO-1201 und METROS dargestellt.</p>			

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 44,42 Monate (95 %-KI: 37,32; N.A.), und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 72 % (95 %-KI: 63 %; 82 %) (Tabelle 4-3). Damit war die mediane Überlebenszeit unter Repotrectinib länger als unter Crizotinib mit 37,1 Monaten (95 %-KI: 30,5; 51,9) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 4-4).

Der naive Vergleich gemäß Tabelle 4-4 zeigte einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (Hazard Ratio [HR] (95 %-KI): 0,64 (0,41; 1,00)). Der dazugehörige MAIC zeigte einen signifikanten Effekt (HR (95 %-KI): 0,58 (0,36; 0,92)).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 27,40 Monate (95 %-KI: 19,55; 37,32), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 54 % (95 %-KI: 43 %; 64 %) (Tabelle 4-3). Damit war die mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Repotrectinib deutlich länger als unter Crizotinib mit 14,6 Monaten (95 %-KI: 12,8; 18,5) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 4-4).

Sowohl beim naiven Vergleich gemäß Tabelle 4-4 als auch beim MAIC zeigte sich im progressionsfreien Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (HR (95 %-KI) = 0,50 (0,34; 0,74) bzw. 0,44 (0,29; 0,67)).

Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So betrug die **objektive Ansprechrate (ORR)** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 75,7 % (95 %-KI: 66,8 %; 83,2 %) (Tabelle 4-3). Damit war die ORR unter Repotrectinib höher als unter Crizotinib mit 71 % (95 %-KI: 65, %; 76 %) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 4-4).

Sowohl beim naiven Vergleich gemäß Tabelle 4-4 als auch beim MAIC zeigte sich in der objektiven Ansprechrate ein numerischer Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (OR (95 %-KI) = 1,56 (0,83; 2,91) bzw. 1,48 (0,76; 2,87)).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) unter Repotrectinib betrug 33,61 Monate (95 %-KI: 25,46; N.A.) (Tabelle 4-3), was eine deutliche Verbesserung gegenüber Crizotinib darstellt (Tabelle 4-4).

Auch bei Vorliegen von **Hirnmetastasen** zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit. Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS) betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 29,63 Monate (95 %-KI: 24,71; N.A.), die intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) betrug 84,6 % (95 %-KI: 54,6 %; 98,1 %), und die mediane **Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 27,83 Monate (95 %-KI: 22,54; N.A.) (Tabelle 4-3). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 24-Monatsrate: 86 % [6]. Hingegen weist Crizotinib eine begrenzte Fähigkeit auf, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies geht in der Regel mit einer hohen Inzidenz neuer Hirnmetastasen während der Behandlung einher [7].

Symptomatik

Für TKI-naive Patienten blieb die Symptomatik in TRIDENT-1 unter Repotrectinib bei allen Skalen des EORTC QLQ-C30 ausgenommen Obstipation insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Weiter verbesserte sich unter Repotrectinib der Husten gemäß EORTC QLQ-LC13 über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik der TKI-naiven Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Verträglichkeit

Der Anteil der TKI-naiven Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) unter Repotrectinib in TRIDENT-1 war wie folgt: schwere UE 63,8 %, schwerwiegende UE 44,0 % und zum Therapieabbruch führende UE 14,7 % (Tabelle 4-3). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind auch bei anderen ROS1-TKI als UE bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar [1, 8]. Dies wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“ [9].

Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 25,13 Monate (95 %-KI: 17,77; N.A.), und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 52 % (95 %-KI: 41 %; 64 %) (Tabelle 4-3).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 9,23 Monate (95 %-KI: 7,29; 11,01), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 24 % (95 %-KI: 14 %; 34 %) (Tabelle 4-3).

Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So sprach fast die Hälfte aller TKI-vorbehandelten Patienten in TRIDENT-1 auf die Therapie mit Repotrectinib an [**objektive Ansprechrate (ORR)** 49,1 % (95 %-KI: 39,2 %; 59,0 %)], und dieses Ansprechen hielt rund 15 Monate lang an [**mediane Dauer des Ansprechens (DOR)** 14,75 Monate (95 %-KI: 7,56; 23,33)] (Tabelle 4-3).

Auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit. Das **mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS)** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 6,43 Monate (95 %-KI: 3,45; 19,35), die **intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)** betrug 43,5 % (95 %-KI: 23,2 %; 65,5 %), und die **mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 18,43 Monate (95 %-KI: 17,54; N.A.) (Tabelle 4-3). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 12-Monatsrate bei TKI-vorbehandelten Patienten: 82 % [8]).

Symptomatik

Die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 blieb bei allen Skalen unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Für TKI-vorbehandelte Patienten verbesserten sich in der Studie TRIDENT-1 unter Repotrectinib ihr Husten und ihre sonstigen Schmerzen gemäß EORTC QLQ-LC13 über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik der TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Verträglichkeit

Der Anteil der TKI-vorbehandelten Patienten mit UE unter Repotrectinib in TRIDENT-1 war wie folgt: schwere UE 48,1 %, schwerwiegende UE 34,9 % und zum Therapieabbruch führende UE 11,3 % (Tabelle 4-3). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des ZNS sind auch bei anderen ROS1-TKI als UE bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar [1, 8]. Dies wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“ [9]

Ergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten

Die im vorliegenden Dossier gezeigten klinisch bedeutsamen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei den TKI-vorbehandelten Patienten werden unterstützt durch die klinisch bedeutsamen Ergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten, z.B. bei Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI und platinbasierter Chemotherapie bzw. Patienten mit einer Vorbehandlung mit zwei ROS1-TKI (ohne Chemotherapie) [10].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-naive Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-naiven Population ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Darüber hinaus weist die im Dossier beschriebene Evidenz darauf hin, dass Repotrectinib gegenüber der ZVT Crizotinib

- mit einer mindestens vergleichbaren Ansprechrate einhergeht,
- das Risiko für Resistenzmutationen deutlich reduziert,
- das intrakranielle Wirksamkeitsprofil bedeutsam verbessert, sowie
- das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben signifikant, und die Dauer des Ansprechens deutlich verlängert.

Insgesamt zeigt Repotrectinib auf Basis der vorliegenden, best-verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung sowie der Limitationen von indirekten Vergleichen ohne Brückenkompator einen Vorteil gegenüber der ZVT Crizotinib. Daher leitet BMS einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Repotrectinib gegenüber der ZVT für die ROS1-TKI-naive Patientengruppe ab.

Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-vorbehandelten Population ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen und Resistenzmutationen wie G2032R). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und verringert das Risiko für Resistenzmutationen. Darüber hinaus weist Repotrectinib gemäß den im Dossier gezeigten Analysen ein bedeutsames intrakranielles Wirksamkeitsprofil auf.

Für Repotrectinib liegen – im Gegensatz zur der vom G-BA festgelegten ZVT in Form von nicht zielgerichteten Therapieoptionen (d.h. platinbasierte Chemotherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder Chemoimmuntherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1.1)) [9, 11–13] – erstmals Ergebnisse für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientenpopulation vor.

Insgesamt zeigt die zielgerichtete Behandlung mit Repotrectinib einen klinisch relevanten Nutzen bei der TKI-vorbehandelten Population. Dennoch **verzichtet BMS auf die formale Ableitung eines Zusatznutzens** auf Basis der bewertungsrelevanten Studie TRIDENT-1.

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.

Fragestellung

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen und einen medizinischen Zusatznutzen von Repotrectinib als Monotherapie im Vergleich zur ZVT für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC?

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz.

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Population

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Repotrectinib erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC [1].

„Fortgeschritten“ als Oberbegriff umfasst sowohl metastasierte als auch fortgeschrittene Stadien (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1.2).

Intervention

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Repotrectinib (Details siehe Abschnitt 4.2.2).

Vergleichstherapie

Aus Sicht von Bristol Myers Squibb (BMS) ergibt sich folgende ZVT (siehe Modul 3B, Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2):

a) Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI (nachfolgend TKI-naive Patientengruppe):

Crizotinib

b1) Patienten mit Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI (nachfolgend TKI-vorbehandelte Patientengruppe) mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

b2) TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression < 50 %:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)

Die ZVT für TKI-vorbehandelte Patienten wird nachfolgend Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie genannt.

Endpunkte

Die Studien mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Studientypen

Die Bewertung von Repotrectinib soll anhand der best-verfügbaren klinischen Evidenz erfolgen. Die Durchführung von RCT im Anwendungsgebiet ist – insbesondere bei den TKI-vorbehandelten Patienten – mit vielen Herausforderungen verbunden. Zu Beginn der

TRIDENT-1-Studie war die Durchführung einer RCT an Patienten mit ROS1-positivem NSCLC nicht realistisch umsetzbar, da die ROS1-Testung noch wenig verbreitet war. Repotrectinib wurde basierend auf der nicht-vergleichenden Studie TRIDENT-1 zugelassen und die nicht-vergleichende Studie CARE wurde unterstützend für die pädiatrische Indikation betrachtet. Daher wurden alle Studientypen bis hin zur Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) gemäß Verfahrensordnung (VerfO) § 11 Abs. 2 betrachtet.

Beantwortung der Fragestellung

In der durchgeführten Literatur- und Studienregisterrecherche wurden keine RCT oder nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit Ergebnissen zu Repotrectinib gefunden. Daher wurde zur Beantwortung der Fragestellung die nicht-vergleichende Zulassungsstudie TRIDENT-1 als best-verfügbare Evidenz herangezogen.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Repotrectinib erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC [1].

Intervention

Die Intervention ist Repotrectinib als Monotherapie. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 160 Milligramm (mg) Repotrectinib einmal täglich für 14 Tage,

gefolgt von 160 mg Repotrectinib zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Vergleichstherapie

Gemäß der in Modul 3B, Abschnitt 3.1.1 benannten ZVT wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) für einen direkten Vergleich definiert:

a) TKI-naive Patientengruppe:

Crizotinib

b1) TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

b2) TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression $< 50\%$:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patienten mit ECOG PS 2)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) aus den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Zunächst wurden ausschließlich RCT betrachtet.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Publikationstyp

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Vollpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC
Intervention	Repotrectinib (Monotherapie)
Vergleichstherapie	<p><u>TKI-naive Patientengruppe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib <p><u>TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression \geq 50 %:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) <p><u>TKI-vorbehandelte Patientengruppe mit PD-L1-Expression $<$ 50 %:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) oder

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patienten mit ECOG PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PS = Performance Status; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Publikationstyp nicht erfüllt) ausgeschlossen.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der durchgeführten Literatur- und Studienregisterrecherche wurden keine RCT mit Ergebnissen zu Repotrectinib gefunden. Repotrectinib wurde basierend auf der nicht-

vergleichenden Studie TRIDENT-1 zugelassen und die nicht-vergleichende Studie CARE wurde unterstützend für die pädiatrische Indikation betrachtet. Daher wurden alle Studientypen bis hin zur Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) gemäß Verfo (§ 11 Abs. 2) betrachtet. Dementsprechend wurde die Recherche bis auf weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ausgedehnt. Hierfür wurde im Vergleich zur Suche nach RCT die folgenden Kriterien angepasst: Patientenpopulation: zusätzlich mindestens 10 Patienten; Vergleichstherapie: keine Einschränkung; Studientyp: interventionelle, klinische Studien (Primärforschung).

Tabelle 4-6: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC; N ≥ 10
Intervention	Repotrectinib (Monotherapie)
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Interventionelle, klinische Studien; Primärforschung
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); ROS1 = c-Ros Onkogen 1	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Publikationstyp nicht erfüllt) ausgeschlossen.

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 Suche wurde am 06.03.2025 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Um jegliche relevante Evidenz zu erfassen, beschränkte sich die Suche auf die Intervention. Auf die Einschränkung der Suche über weitere Kriterien wurde verzichtet. Eine detaillierte Darstellung aller Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/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 Unternehmen 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.

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 06.03.2025 durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die drei erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die beiden letztgenannten Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite 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 Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite 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 Internetseite 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 Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und -ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (National Clinical Trial-[NCT-]Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine

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

Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter Abschnitt 4.3.1.1.4 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Citavi 7) identifiziert und entfernt (nur Abschnitt 4.2.3.2).

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt, eine Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte erfolgt dennoch in Anhang 4-F. Die eingesetzte Methodik zur Beschreibung der Verzerrungsaspekte der einzelnen Kriterien entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf eine Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit basierend auf den Bewertungsbögen in Anhang 4-F wurde aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns verzichtet. Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgte basierend auf Besonderheiten des Anwendungsgebiets von Repotrectinib (siehe Abschnitt 4.4.1).

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-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis des TREND-Statements sowie der Informationen aus dem TREND-Flow-Chart. Als Informationsgrundlagen wurden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP) und der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) herangezogen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika, die zu Studienbeginn erhoben wurden, werden in der Studie TRIDENT-1 beschrieben:

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- ECOG PS
- Raucherstatus
- Body Mass Index
- Solvent-Front-Mutation
- Studienphase (d.h. rekrutiert als Teil der Phase I oder II der TRIDENT-1)
- Hirnmetastasen bestimmt durch Prüfarzt (nachfolgend: Hirnmetastasen gemäß Prüfarzt)
- Hirnmetastasen, die durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (Blinded Independent Central Review, BICR) bestätigt wurden (nachfolgend: Hirnmetastasen gemäß BICR)
- Zeit seit Diagnose
- Krankheitsstadium
- Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien
- Art vorheriger Therapien
- Vorbehandlung mit Entrectinib
- Vorbehandlung mit Crizotinib

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt die Behandlung mit Repotrectinib mit palliativem Therapieziel. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Tumoransprechen, operationalisiert als
 - Objektive Ansprechrates (ORR) inkl. bestes Ansprechen (BOR)
 - Dauer des Ansprechens (DOR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Verträglichkeit

- Jegliche UE
- Schwere UE
- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE

Zusätzlich werden Ergebnisse zu UE von speziellem Interesse (UESI) und zu UE auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term-(PT-)Ebene dargestellt.

Nachfolgend werden die Details zu den einzelnen Endpunkten beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt.

Operationalisierung/Validität

Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben oder vorher Lost-to-Follow-Up waren bzw. vorher ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert.

Das OS wird unabhängig von einer subjektiven Interpretation erhoben und gilt daher auch in Studien mit einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt bewertbar.

Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen. Das OS wurde als Time-to-event-Endpunkt ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Morbidität

Für die Bewertung von Repotrectinib in der Kategorie Morbidität werden die Ergebnisse der Endpunkte Tumoransprechen (ORR, DOR) und progressionsfreies Überleben (PFS) sowie der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik (gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) herangezogen. Therapieziele bei Patienten im palliativen Stadium sind neben der Lebensverlängerung die Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, die Linderung/Stabilisierung von belastenden Begleitsymptomen, sowie der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität [14].

Tumoransprechen: Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. bestes Ansprechen (BOR)

Patientenrelevanz

Die ORR gibt den Anteil der Patienten an, bei denen sich der Tumor infolge der Behandlung zurückbildet. ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [15]. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast [16]. Ein durch eine hohe objektive Ansprechrate abgebildetes gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumorlast können außerdem einen positiven Einfluss auf die Krankheitssymptomatik haben [17–19]. Auf diese Weise kann eine Tumorprogression sowie eine Verschlechterung der Symptomatik verzögert oder verhindert werden [20, 21]. Bei unzureichender Tumorkontrolle kommt es vermehrt zum Auftreten unspezifischer und Lungenkarzinom-typischer Symptome wie Husten, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust und Fieber, welche die Lebensqualität der Patienten verringern und häufig eine große Belastung darstellen [22, 23]. In der Onkologie ist das Tumoransprechen ein sehr bedeutsames Therapieziel und daher ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt.

Operationalisierung/Validität

ORR wird basierend auf standardisierten, international anerkannten Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST] v1.1) mittels BICR beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestem Ansprechen (BOR) in Form von bestätigtem komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Ein Ansprechen gilt als bestätigt, wenn es sich in einer wiederholten Bildgebung mindestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens ebenfalls zeigt, ohne dass dazwischen eine Progression beobachtet wird. ORR basiert auf Tumorerhebungen, die nach der ersten Repotrectinib-Dosis bis zur Progression der Krankheit durchgeführt wurden; Erhebungen, die nach dem Start einer antineoplastischen Folgetherapie durchgeführt wurden, bleiben unberücksichtigt.

Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen. ORR wurde als binärer Endpunkt ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DOR)

Patientenrelevanz

Je länger das Ansprechen des Tumors auf die Therapie anhält, desto länger kann die Beeinträchtigung des Patienten durch das Auftreten tumorbedingte Symptome bzw. die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden [21]. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in einem palliativen Stadium der Erkrankung therapiert, in dem die Therapieziele vor allem eine Reduktion der tumorbedingten Symptome, der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität sowie die Verlängerung der Lebenszeit sind [14]. Eine möglichst lange Dauer des Ansprechens ist für die Patienten zur Erhaltung ihres Gesundheitszustands und ihrer Lebensqualität relevant. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Dauer des Ansprechens sind in vielen Indikationen mit einem direkten Nutzen für den Patienten, wie der Reduktion oder der Stabilisierung tumorbedingter Symptome oder dem Hinauszögern des Einsatzes von Folgetherapien und der damit verbundenen zusätzlichen Nebenwirkungen, verbunden. Darüber hinaus empfinden Patienten die Stabilisierung ihrer Erkrankung als positiv [24].

Operationalisierung/Validität

DOR wird basierend auf standardisierten, international anerkannten Kriterien (RECIST v1.1) mittels BICR beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

DOR ist definiert als Zeitraum vom Datum des ersten objektiven Ansprechens (entweder CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. DOR wird nur für Patienten berechnet, bei denen ein objektives Tumoransprechen in Form einer bestätigten CR oder PR festgestellt wurde. Patienten ohne Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datenschnitt zensiert. Für Patienten, die vor dem Eintreten einer dokumentierten Progression oder dem Tod eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, wurde als Zeitpunkt der Progression der Tag des dokumentierten Nachweises einer Progression oder des Todes (was zuerst auftrat) – unabhängig von einem Therapiewechsel – verwendet.

Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen. DOR wurde als Time-to-event-Endpunkt ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden in einem palliativen Stadium der Erkrankung therapiert, in dem die Therapieziele vor allem eine Reduktion der tumorbedingten Symptome, der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität sowie die Verlängerung der Lebenszeit sind [14]. Ziel der Therapie mit Repotrectinib ist daher neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens das möglichst lange Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression [20]. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz von progressionsfreiem Überleben für den Patienten äußert sich einerseits im Verzögern der Verschlechterung tumorbedingter Symptomatik, andererseits im Verzögern der progressionsbedingten Notwendigkeit einer Folgetherapie, welche wiederum zu neuen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann [24]. Die EMA bewertet PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt [15]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) bewertet das PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der gerade im fortgeschrittenen und metastasierten Krankheitsstadium zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie betrachtet werden sollte [25]. Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört [26]. Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

Operationalisierung/Validität

PFS wird basierend auf standardisierten, international anerkannten Kriterien (RECIST v1.1) mittels BICR beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

PFS ist definiert als der Zeitraum von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum ersten dokumentierten radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache (was zuerst eintritt).

Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: Patienten ohne Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datenschnitt zensiert. Wenn keine auswertbare Tumorbeurteilung vor oder nach erster Repotrectinib-Dosis vorlag und kein dokumentierter Tod als Ereignis erfolgte, wurde zum Datum der ersten Dosis zensiert. Für Patienten, die vor dem Eintreten einer dokumentierten Progression oder dem Tod eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, wurde als Zeitpunkt der Progression der Tag des dokumentierten Nachweises einer Progression oder des Todes (was zuerst auftrat) – unabhängig von einem Therapiewechsel – verwendet.

Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen. PFS wurde als Time-to-event-Endpunkt ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die mittels validierter Patientenfragebögen gemessene Veränderung der Symptomatik stellt einen für den Patienten relevanten Effekt der Behandlung dar und ist daher gemäß § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant [27]. Die Patientenrelevanz der anhand des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 gemessenen Krankheitssymptomatik wurde bereits vom G-BA anerkannt [28, 29].

Operationalisierung/Validität

Der patientenberichtete EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patienten [30–32]. Aus diesem Grund wird er häufig in klinischen Studien zu onkologischen Arzneimitteln eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, welche auf die folgenden 15 Skalen verteilt sind [30]:

- 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und 6 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten)
- 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion)
- 1 Skala zu globalem Gesundheitszustand/Lebensqualität (nachfolgend globaler Gesundheitsstatus).

Die Einzelfragen zu den Funktionsskalen und den Symptomskalen werden vom Patienten auf einer Skala von 1 bis 4 beantwortet, die zu globalem Gesundheitszustand auf einer Skala von 1 bis 7. Für die Auswertung werden diese Ergebnisse auf eine Skala von 0 – 100 Punkten transformiert. Hierbei bedeuten höhere Werte auf den Skalen zur Funktion und zum globalen Gesundheitszustand eine bessere Lebensqualität, wohingegen höhere Werte auf den Skalen und Items zur Symptomatik eine schlechtere Symptomatik bedeuten.

Die 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) und die 5 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe) werden im vorliegenden Dossier in der Kategorie Morbidität zur Beschreibung der Krankheitssymptomatik dargestellt und ausgewertet. Das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im Dossier nicht dargestellt, da es als nicht patientenrelevant eingestuft wird.

Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen. Die Erhebung erfolgte nur im Phase-II-Teil der Studie, sodass die Analysepopulation entsprechend eingeschränkt wird. Die Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurde als kontinuierlicher Endpunkt

ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13

Patientenrelevanz

Die mittels validierten Patientenfragebögen gemessene Veränderung der Symptomatik stellt einen für den Patienten relevanten Effekt der Behandlung dar und ist daher gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant [27]. Der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewerten eine Verbesserung der Symptomatik ebenfalls als patientenrelevanten therapeutischen Effekt [33, 34].

Operationalisierung/Validität

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validiertes Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30 zur Erfassung der Krankheitssymptomatik von Patienten mit Lungenkrebs und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert [35, 36]. Er besteht aus 12 Einzelfragen zur lungenkrebspezifischen Symptomatik, welche die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter und sonstige Schmerzen erfassen. Mit Ausnahme der Skala Dyspnoe, welche 3 Einzelfragen umfasst, werden alle Skalen als Einzelitems ausgewertet. Die Einzelfragen werden vom Patienten auf einer Skala von 1 bis 4 beantwortet. Für die Auswertung werden diese Ergebnisse auf eine Skala von 0 – 100 Punkten transformiert. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Symptomatik. Das optionale Item „Einsatz von Schmerzmedikation“ wird im Dossier nicht dargestellt.

Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen. Die Erhebung erfolgte nur im Phase-II-Teil der Studie, sodass die Analysepopulation entsprechend eingeschränkt wird. Die Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 wurde als kontinuierlicher Endpunkt ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA VerFO [27, 33].

Operationalisierung/Validität

Der patientenberichtete EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patienten [30–32]. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen (siehe vorheriger Abschnitt Morbidität).

Die Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität erfolgte im vorliegenden Dossier anhand der 5 Funktionskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und der Skala zum globalen Gesundheitszustand des Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen. Die Erhebung erfolgte nur im Phase-II-Teil der Studie, sodass die Analysepopulation entsprechend eingeschränkt wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde als kontinuierlicher Endpunkt ausgewertet (Details zu Analysepopulationen und Methodik: siehe nachfolgende Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4).

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

UE reflektieren die Verträglichkeit einer Therapie. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren und schwerwiegenden UE, für die Patienten unmittelbar erfahrbar und gilt als patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit von Repotrectinib wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert. Die Darstellung umfasst alle UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Zu den UE wurden folgende Auswertungen vorgenommen:

- UE-Hauptkategorien (Synonym für UE-Gesamtraten): jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) sowie zum Therapieabbruch führende UE
- UE von speziellem Interesse (UESI)
- UE auf SOC/PT-Ebene

Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen. Die Details zu Analysepopulationen und Methodik sind in den nachfolgenden Abschnitten 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4 beschrieben.

UE-Hauptkategorien

Dargestellt werden Ergebnisse zu jeglichen UE, zu schweren UE, zu SUE sowie zu den zum Therapieabbruch führenden UE.

UE von speziellem Interesse (UESI)

UE von speziellem Interesse (UESI) sind Teil von medizinischen Konzepten, die eine Sammlung von bestimmten Medical Dictionary for Regulatory Activities-(MedDRA-) Termen umfassen, um bestimmte relevante klinische Situationen in der Zielpopulation

abzubilden. Die nachfolgend aufgeführten medizinischen Konzepte und deren PTs wurden als UE von speziellem Interesse (UESI) definiert und ausgewertet:

- Ataxie
- Kognitive Störungen
- Schwindelgefühl
- Dysgeusie
- Stimmungsschwankungen
- Schlafstörungen
- Parästhesie
- Periphere sensorische Neuropathie
- Muskuläre Schwäche
- Leberenzym-Erhöhungen
- Pneumonitis
- QT-Verlängerung
- Skelettfrakturen
- Sehstörungen

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu den UE von speziellem Interesse (UESI) erfolgt hinsichtlich jeglicher UE, schwerer UE und SUE. Die Ergebnisse sowie die Definition der den UE von speziellem Interesse (UESI) zugrundeliegenden MedDRA-Terme werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UE auf SOC/PT-Ebene (System Organ Class (SOC)/Preferred Terms (PT))

Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE die Ergebnisse der Analysen aller erfassten UE im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß MedDRA Version 25.0 vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

Basierend auf dem vorliegenden Anwendungsgebiet und den Populationen in den Studien wurden folgende Analysepopulationen definiert:

Safety Set (SAF)

- Eingeschlossen in den Phase-I- oder Phase-II-Teil der Studie TRIDENT-1
- ROS1-positives, fortgeschrittenes NSCLC
- Behandlungsstart mit der empfohlenen Phase-II-Dosierung (Recommended Phase 2 Dose, RP2D) von Repotrectinib
- In der Midazolam-Interaktionsstudie nicht behandelt
- Alter ≥ 18 Jahre
- Für Phase-I-Patienten: Zusätzlich zu den ROS1-positiven Patienten, die lokal durch Sequenzierung der nächsten Generation (Next Generation Sequencing, NGS) oder quantitative Polymerase-Kettenreaktion (quantitative Polymerase Chain Reaction, qPCR) getestet wurden, werden nur Patienten mit durch das Zentrallabor retrospektiv bestätigter ROS1-Positivität einbezogen.
- **TKI-naive Patientengruppe:** Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien der Expansionskohorte 1 (EXP-1) des Phase-II-Teils von TRIDENT-1 gemäß Studienprotokoll (Details siehe Anhang 4-E; d.h. keine Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI zulässig; nur *eine* vorherige Chemotherapie- oder Immuntherapielinie zulässig (eine auf Chemo- oder Immuntherapie basierende Kombinationsbehandlung gilt als eine Behandlungslinie)).
- **TKI-vorbehandelte Patientengruppe:** Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien der Expansionskohorte 4 (EXP-4) des Phase-II-Teils von TRIDENT-1 gemäß Studienprotokoll (Details siehe Anhang 4-E; d.h. Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber *einer* vorherigen ROS1-TKI-Behandlungslinie; Vorbehandlung mit Chemotherapie- oder Immuntherapie nicht zulässig).

Full Analysis Set (FAS)

Dieses Set umfasst alle Patienten aus dem SAF, die mindestens 8 Monate vor dem in diesem Dossier relevanten Datenschnitt mit der Behandlung begonnen haben. Diese zusätzliche Bedingung gewährleistet bei noch laufender Rekrutierung eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten zur Tumorbeurteilung nach dem ersten Scan nach Studienbeginn.

Stratifizierte Betrachtung

Alle Analysen im vorliegenden Dossier wurden stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt ausgewertet.

Da der europäischen Zulassung primär die Expansionskohorten EXP-1 und EXP-4 zugrunde lagen [1, 10], werden ausschließlich diese beiden Kohorten im vorliegenden Dossier betrachtet.

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Sämtliche nachfolgend beschriebenen Analysen wurden mit der Software SAS (Statistical Analysis System) Version 9.4 durchgeführt. Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI dargestellt.

Der Baseline-Wert ist der letzte nicht-fehlende Wert vor der ersten Gabe von Repotrectinib.

Time-to-event-Endpunkte

Gesamtüberleben, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben, sowie Zusatzanalysen: Dauer des intrakraniellen objektiven Ansprechens, intrakranielles progressionsfreies Überleben

Zur Visualisierung von Time-to-event-Endpunkten und zur Berechnung der dazugehörigen medianen Ereigniszeiten bzw. 95 %-KI wird die Kaplan-Meier-Methodik angewandt. Zusätzlich werden die Anzahl der Ereignisse, die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu Monat 6, 9, 12, 18 und 24 sowie deren 95 %-KI, und die Patienten unter Risiko dargestellt. Alle Berechnungen basieren auf dem linear transformierten KI der Überlebenszeitfunktion mit zugrundeliegendem Varianzschätzer nach Greenwood.

Binäre Endpunkte

Objektive Ansprechrates, intrakranielle objektive Ansprechrates, Unerwünschte Ereignisse

Für die Analyse mit binären Messwerten werden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Für die objektive Ansprechrates (ORR) und die intrakranielle ORR (IC-ORR) werden zusätzlich die entsprechenden 95 %-KI nach Clopper-Pearson berechnet.

Kontinuierliche Endpunkte

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für kontinuierliche Endpunkte werden die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline (inkl. 95 %-KI gemäß Normalverteilungsapproximation) anhand eines Liniendiagramms grafisch dargestellt. Es wurden nur Erhebungszeitpunkte berücksichtigt, die dem ersten Zeitpunkt vorausgehen, zu dem nur noch Werte für weniger als 10 Patienten verfügbar sind.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Zusatzanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13

Eine deskriptive Darstellung (N, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 1. Quartil, 3. Quartil, Minimum, Maximum) für die absoluten Werte und der mittleren Veränderung gegenüber Baseline ist für jeden Erhebungszeitpunkt im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Zusatzanalysen zu den Endpunkten Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben: intrakranielles Ansprechen und intrakranielles progressionsfreies Überleben

Mit Fortschreiten der Tumorerkrankung kommt es im vorliegenden Anwendungsgebiet häufig zur Entstehung von Hirnmetastasen [37]. Hirnmetastasen haben unmittelbare, negative Auswirkungen auf die Prognose und Morbidität der Patienten [38]. Für Patienten aus dem FAS, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden sowie messbare Hirnmetastasen bei Einschluss aufwiesen, werden daher zusätzlich die Ergebnisse zum intrakraniellen Ansprechen (IC-ORR, IC-DOR) und zum intrakraniellen progressionsfreien Überleben (IC-PFS) dargestellt. IC-ORR, IC-DOR und IC-PFS werden vom BICR unter Verwendung der Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-(mRECIST-)v1.1-Kriterien erhoben und auf die gleiche Weise analysiert wie ORR, DOR bzw. PFS. Auf eine Visualisierung mittels Kaplan-Meier-Schätzer wird aufgrund der geringen Anzahl an Patienten (mit Ereignis) verzichtet.

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.

Im vorliegenden Dossier wird auf klassische Subgruppenanalysen verzichtet, da für nicht-vergleichende Studien Interaktionstests, die mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen adressieren, nicht möglich sind.

Aus Vollständigkeitsgründen werden Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben und ausgewählte Verträglichkeitsendpunkte für folgende Merkmale im Anhang 4-G dargestellt:

Tabelle 4-7: Trennpunkte der Subgruppen

Subgruppenmerkmal	Subgruppen	A priori definiert
Altersgruppe	≥ 18 bis < 65 Jahre ≥ 65 bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Ja
Geschlecht	Männlich Weiblich	Ja
Ethnie	Amerikanische Ureinwohner oder Indigene Alaskas Asiatisch Weiß Indigene Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner Afroamerikanisch oder Schwarz Andere Nicht berichtet oder unbekannt	Ja
Region	USA Asien Andere	Ja
ECOG PS	0 1	Ja
Solvent-Front-Mutation	Ja Nein	Ja
Studienphase ⁽¹⁾	Phase I Phase II	Ja
Hirnmetastasen gemäß Prüfarzt	Ja Nein	Ja
Hirnmetastasen gemäß BICR	Ja Nein	Ja
Vorbehandlung mit Entrectinib	Ja Nein	Ja
Vorbehandlung mit Crizotinib	Ja Nein	Ja
<p>BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = Performance Status; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> <p>(1) Dieses Subgruppenmerkmal wird nicht dargestellt, da sich über beide Kohorten hinweg weniger als 10 Patienten, die als Teil der Phase I der TRIDENT-1 rekrutiert wurden, in den Analysepopulationen befinden.</p>		

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen decken sich mit den Spezifikationen im Studienprotokoll und SAP; sie orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Für die patientenberichteten Endpunkte (Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) wurde aufgrund der sich im Laufe der Studie stark reduzierenden Anzahl an auszuwertenden Patienten auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Für die Endpunkte zum Tumoransprechen, für PFS und jegliche UE wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet, da sie vom G-BA im Allgemeinen nicht oder nur ergänzend

betrachtet werden; auch wenn diese von BMS als patientenrelevant erachtet werden. Für schwere und schwerwiegende UE von speziellem Interesse (UESI) wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Gesamtpopulation ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Für die Darstellung der Subgruppenanalysen wurden die in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschriebenen Methoden verwendet. Subgruppen mit weniger als zehn Patienten über beide Kohorten hinweg wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

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, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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.*

Nicht zutreffend.

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.

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 4-8: 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
TRIDENT-3	nein	ja	laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre Datenschnitte: -	Arm A: Repotrectinib Arm B: Crizotinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 06.03.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRIDENT-3	A6, Publikationstyp nicht erfüllt

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

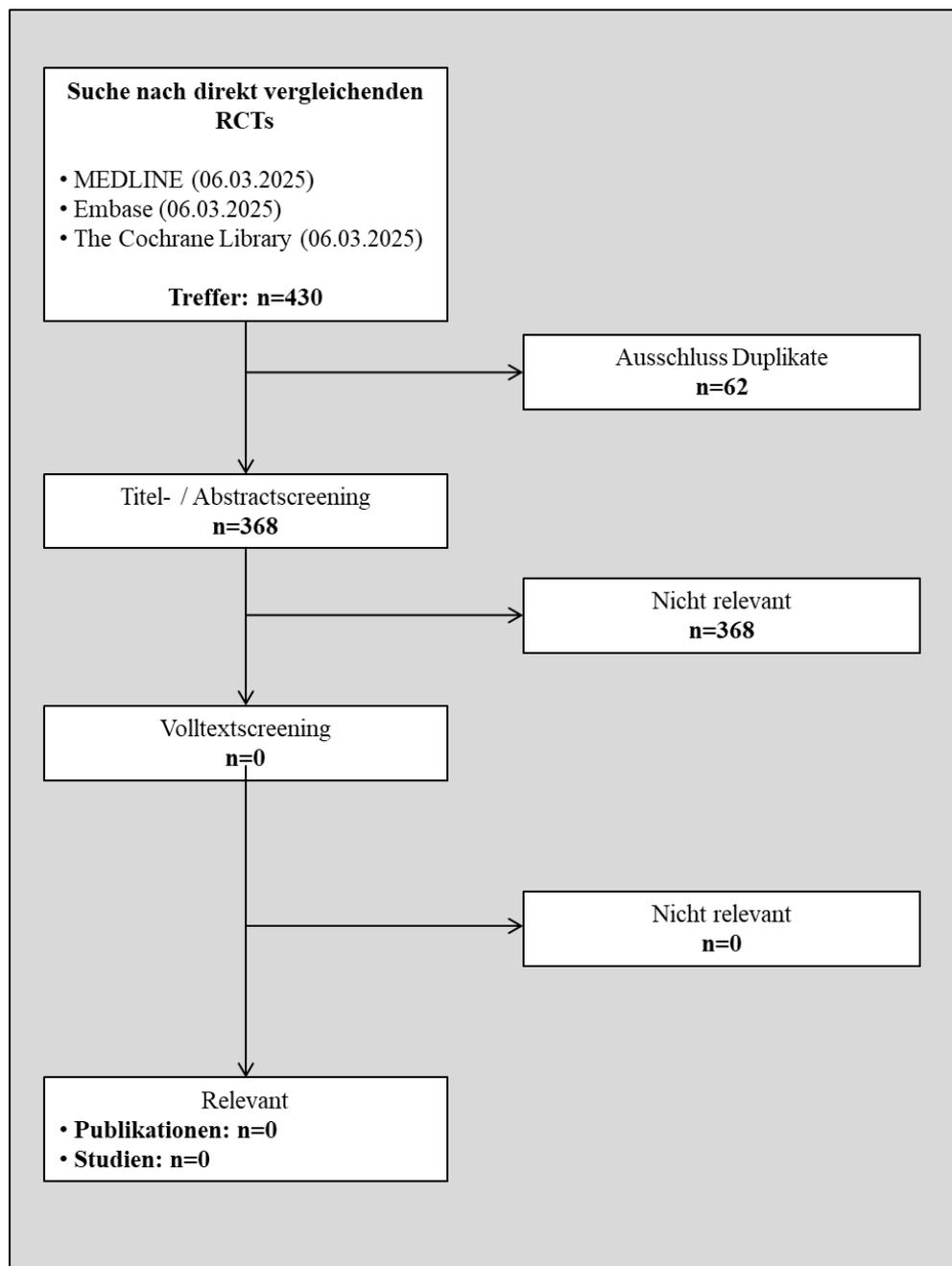


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-8) 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 4-10: 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 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 06.03.2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite 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 4-8) 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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 06.03.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-12: 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])
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: 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 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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 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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 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 4-22: 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.						
k.A.: keine Angabe.						

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 Internetseite 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-32: 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 ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TRIDENT-1	ja	ja	laufend	Studiendauer: ca. 11 Jahre Datenschnitte: Juni 2022 Dezember 2022 Oktober 2023 September 2024	Repotrectinib
CARE	ja ⁽¹⁾	ja	laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre Datenschnitte: Februar 2022 Dezember 2022 Oktober 2023	Repotrectinib
CA127-1026	nein	ja	abgebrochen ⁽²⁾	Studiendauer: ca. 5 Monate Datenschnitte: -	Repotrectinib
CA127-1027	nein	ja	laufend	Studiendauer: ca. 12 Monate Datenschnitte: -	Repotrectinib (Wechselwirkung mit Metformin, Digoxin, Rosuvastatin)
REPOROS	nein	ja	laufend	Studiendauer: ca. 7 Jahre Datenschnitte: -	Repotrectinib
REPOSE	nein	ja	laufend	Studiendauer: ca. 3 Jahre Datenschnitte: -	Repotrectinib
<p>(1) Für die bisherige Conditional Marketing Authorisation lagen nur sehr limitierte Daten aus der Studie CARE vor.</p> <p>(2) Die Studie wurde abgebrochen, bevor der erste Teilnehmer eingeschlossen wurde.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 06.03.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CARE	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt (nur 1 Patient erfüllte die Einschlusskriterien [10])
CA127-1026	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
CA127-1027	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
REPOROS	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
REPOSE	A6, Publikationstyp nicht erfüllt

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

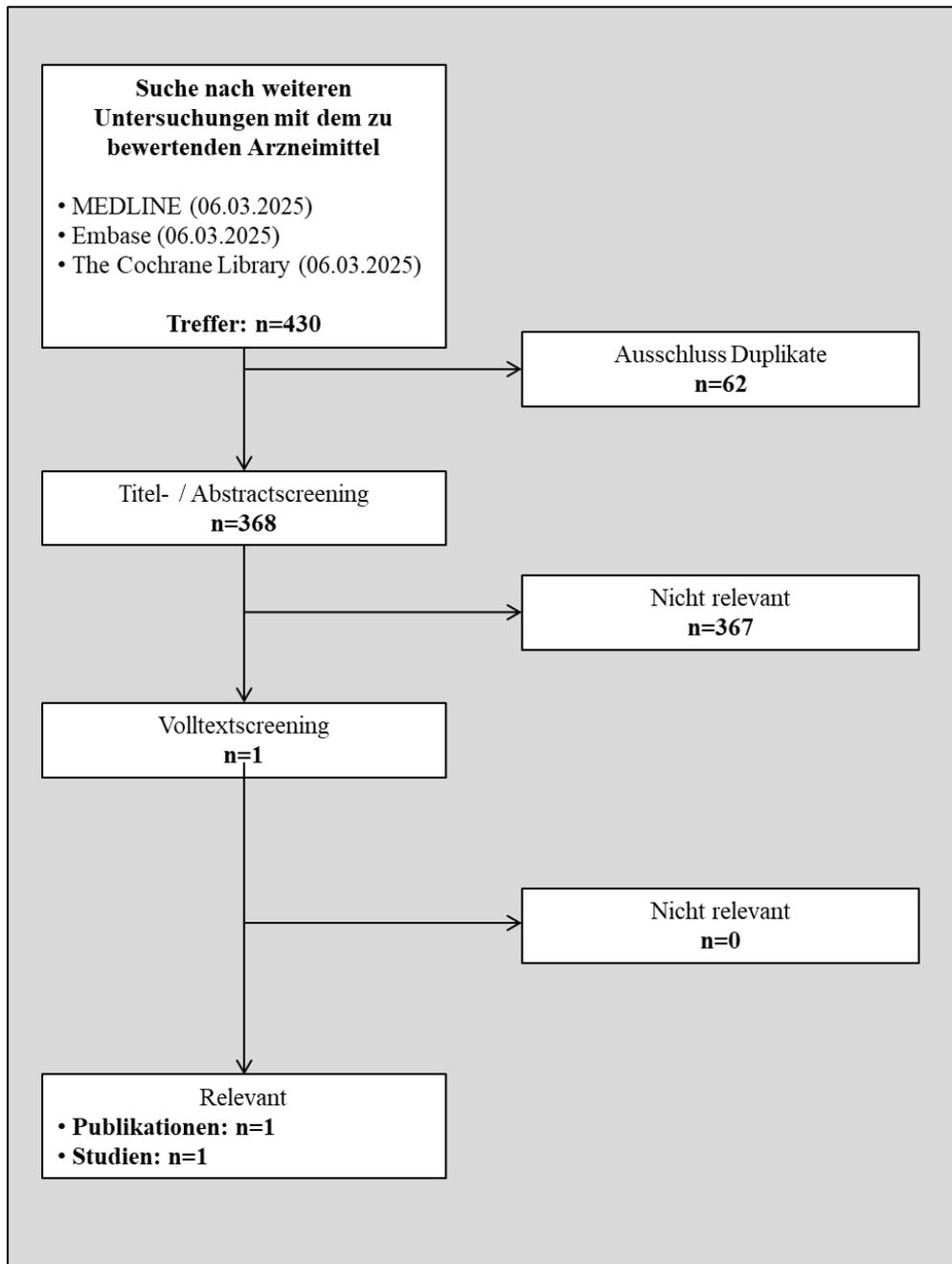


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In der bibliografischen Literaturrecherche gefundene Treffer von bereits über die Suche in Studienregistern eingeschlossenen Registereinträgen sowie von Conference Abstracts von bereits identifizierten Studien, die keine Mehrinformationen enthalten, werden nicht als relevante Treffer aufgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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)
TRIDENT-1	Clinicaltrials.gov [39] ICTRP WHO [40–42] EU-CTR [43]	ja	ja	laufend
<p>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.</p> <p>EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; NCT = National Clinical Trial; WHO = World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-34 haben den Stand vom 06.03.2025 (zuletzt durchgeführte Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Es konnte eine relevante Studie identifiziert werden, die insgesamt fünfmal in den drei Studienregistern gefunden wurde, wobei im Studienregister ICTRP auch die Einträge der Studienregister EU Clinical Trials und ClinicalTrials.gov enthalten waren. Daraus ergibt sich eine Trefferzahl von drei unterschiedlichen Studienregistereinträgen. Die ergänzende Suche im Suchportal der European Medicines Agency und im AMIce ergab keine relevanten Treffer.

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite 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)
TRIDENT-1	Keine	ja	ja	ja

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 06.03.2025.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-36: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
TRIDE NT-1	ja	ja	nein	ja [44]	ja [39–43]	ja [8]

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.

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TRIDENT-1	Offene, multizentrische Phase-I/II-Studie. <u>Phase I:</u> Dosisfindung <u>Phase II (Basket-Studie):</u> weitere Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Repotrectinib (RP2D)	Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die <i>ROS1</i> -, <i>NTRK1</i> -, <i>NTRK2</i> -, oder <i>NTRK3</i> -Genfusion aufweisen (in Phase I auch ALK-Genfusion)	<u>Intervention:</u> Repotrectinib Relevante Expansionskohorten ⁽¹⁾ : EXP-1: ROS1-TKI naive Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (N=116) EXP-4: Mit einem ROS1-TKI vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (N=106) Weitere Expansionskohorten: EXP-2: Mit ROS1-TKI und platinbasierter Chemo(immun-)therapie vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC	Studiendauer: Bis Februar 2028 [39] Datenschnitte: Juni 2022 Dezember 2022 Oktober 2023⁽²⁾ September 2024 (Details siehe Tabelle 4-42)	Multizentrische Studie an 152 Zentren in 19 Ländern: Deutschland, Australien, Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigtes Königreich und USA 03/2017 – noch laufend	Primärer Endpunkt: • ORR gemäß BICR Sekundäre Endpunkte: • OS • PFS • DOR gemäß BICR • IC-ORR, IC-PFS • Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 • UE

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

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			<p>EXP-3: Mit zwei ROS1-TKI vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC</p> <p>EXP-5: NTRK-TKI-naive Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion</p> <p>EXP-6: NTRK-TKI-vorbehandelte Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion</p>				
<p>ALK = Anaplastische Lymphomkinase; BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA = European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EXP = Expansionskohorte; IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrage (Intracranial Objective Response Rate); IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR = Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; RP2D = Empfohlene Dosis für die Phase 2 (Recommended Phase 2 Dose); SAF = Safety Set; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; UE = Unerwünschtes Ereignis; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p>							
<p>(1) Die Zahl der Patienten im SAF gemäß Abschnitt 4.2.5.2.3 zum Datenschnitt Oktober 2023 ist angegeben. Da der europäischen Zulassung für ROS1-positives NSCLC primär die Expansionskohorten EXP-1 und EXP-4 zugrunde lagen [1, 10], werden ausschließlich diese beiden ROS1-Kohorten im vorliegenden Dossier betrachtet.</p> <p>(2) Der Datenschnitt vom Oktober 2023 ist der für das Dossier relevante Datenschnitt, da er zulassungsbegründend und von der EMA angefordert ist (Details siehe Tabelle 4-42).</p>							

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

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
TRIDENT-1	160 mg oral als Hartkapseln einmal täglich (QD) für 14 Tage, gefolgt von 160 mg oral als Hartkapseln zweimal täglich (BID)	Nicht zutreffend.
BID = 2-mal täglich (lat. bis in die); mg = Milligramm; QD = 1-mal täglich (lat. quaque die); RP2D = Empfohlene Dosis für die Phase 2 (Recommended Phase 2 Dose)		
(1) Die RP2D ist angegeben. In der Phase I (Dosisfindung) waren noch andere Dosierungen erlaubt.		

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Populationscharakteristika	TKI-naiv (N = 116)	TKI-vorbehandelt (N = 106)
Alter [Jahre]		
Mittelwert	55,9	56,6
Median	57,0	56,5
Min; Max	28; 93	33; 81
Standardabweichung (SD)	12,1	12,6
Altersgruppe [n (%)]		
≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre	90 (77,6)	75 (70,8)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	20 (17,2)	22 (20,8)
≥ 75 Jahre	6 (5,2)	9 (8,5)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	51 (44,0)	28 (26,4)
Weiblich	65 (56,0)	78 (73,6)
Ethnie [n (%)]		
Amerikanische Ureinwohner oder Indigene Alaskas	2 (1,7)	0
Asiatisch	68 (58,6)	45 (42,5)
Afroamerikanisch oder Schwarz	3 (2,6)	4 (3,8)
Indigene Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	1 (0,9)	2 (1,9)
Weiß	36 (31,0)	51 (48,1)
Andere	0	0

Populationscharakteristika	TKI-naiv (N = 116)	TKI-vorbehandelt (N = 106)
Nicht berichtet oder unbekannt	6 (5,2)	4 (3,8)
Region [n (%)]		
USA	18 (15,5)	25 (23,6)
Asien	58 (50,0)	37 (34,9)
Europa	30 (25,9)	38 (35,8)
Andere	10 (8,6)	6 (5,7)
ECOG PS [n (%)]		
0	44 (37,9)	36 (34,0)
1	72 (62,1)	70 (66,0)
Raucherstatus [n (%)]		
Nichtraucher	76 (65,5)	73 (68,9)
Ehemaliger Raucher	33 (28,4)	30 (28,3)
Gegenwärtiger Raucher	4 (3,4)	1 (0,9)
Nicht berichtet	3 (2,6)	2 (1,9)
Body Mass Index [kg/qm]		
Mittelwert	24,60	25,23
Median	23,76	24,12
Min; Max	17,3; 45,1	17,0; 40,9
Standardabweichung (SD)	4,58	4,88
Solvent-Front-Mutation [n (%)]		
Ja	0	11 (10,4)
Nein	116 (100,0)	95 (89,6)
Studienphase [n (%)]		
Phase I	3 (2,6)	2 (1,9)
Phase II	113 (97,4)	104 (98,1)
Hirnmetastasen gemäß Prüfarzt [n (%)]		
Ja	33 (28,4)	50 (47,2)
Nein	83 (71,6)	56 (52,8)
Hirnmetastasen gemäß BICR [n (%)]		
Ja	28 (24,1)	43 (40,6)
Nein	88 (75,9)	63 (59,4)
Zeit seit Diagnose [Jahre]		
Mittelwert	1,02	1,96
Median	0,11	1,34
Min; Max	0,0; 14,8	0,0; 15,8

Populationscharakteristika	TKI-naiv (N = 116)	TKI-vorbehandelt (N = 106)
Standardabweichung (SD)	2,33	2,14
Krankheitsstadium [n (%)]		
III	4 (3,4)	0
IIIB	6 (5,2)	2 (1,9)
IV	106 (91,4)	104 (98,1)
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien [n (%)]		
0	88 (75,9)	0
1	27 (23,3)	106 (100,0)
2	1 (0,9)	0
≥3	0	0
Art vorheriger Therapien [n (%)]		
TKI	0	106 (100,0)
Chemotherapie	27 (23,3)	0
Immuntherapie	2 (1,7)	0
Andere zielgerichtete Therapie	1 (0,9)	0
Operation	23 (19,8)	27 (25,5)
Strahlentherapie	29 (25,0)	34 (32,1)
Vorbehandlung mit Entrectinib [n (%)]		
Ja	0	21 (19,8)
Nein	116 (100,0)	85 (80,2)
Vorbehandlung mit Crizotinib [n (%)]		
Ja	0	82 (77,4)
Nein	116 (100,0)	24 (22,6)
BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; kg = Kilogramm; Max = Maximum; Min = Minimum; PS = Performance Status; qm = Quadratmeter; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)		

Tabelle 4-40: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Endpunktkategorie/Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
TRIDENT-1	
<i>Mortalität</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zum Tod, Lost-to-Follow-Up oder Widerruf der Einwilligungserklärung
<i>Morbidität</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumoransprechen (objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens) ▪ Progressionsfreies Überleben ▪ Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zum Progress, Start einer Folgetherapie, Lost-to-Follow-Up oder Widerruf der Einwilligungserklärung ▪ EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-LC13: bis zum Behandlungsende
<i>Lebensqualität</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30: bis zum Behandlungsende
<i>Verträglichkeit</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ UE 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis von Repotrectinib
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; UE = Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-41: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	TKI-naiv N = 116	TKI-vorbehandelt N = 106
Behandlungsdauer (Monate) (SAF)		
Median	15,08	8,62
Mittelwert	17,38	11,24
Min; Max	0,7; 44,3	0,4; 40,6
Standardabweichung (SD)	11,939	9,515
Beobachtungsdauer (Monate)		
<i>Gesamtüberleben (SAF)</i>		
Median	19,76	13,96
Mittelwert	20,29	15,32
Min; Max	0,8; 44,4	0,5; 55,7
Standardabweichung (SD)	11,368	10,755
<i>Tumoransprechen (FAS)</i>		
Median	12,93	7,31
Mittelwert	16,16	9,28
Min; Max	1,6; 44,0	0,4; 36,0
Standardabweichung (SD)	11,357	8,163
<i>Progressionsfreies Überleben (FAS)</i>		
Median	13,77	7,93
Mittelwert	15,95	9,96
Min; Max	0,0; 44,0	0,4; 36,0
Standardabweichung (SD)	11,474	8,241
<i>Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (SAF)⁽¹⁾</i>		
Median	14,75	8,31
Mittelwert	17,00	10,99
Min; Max	0,0; 44,2	0,0; 38,0
Standardabweichung (SD)	11,621	9,326
<i>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 (SAF)⁽¹⁾</i>		
Median	14,75	8,31
Mittelwert	16,98	10,99
Min; Max	0,0; 44,2	0,0; 38,0

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	TKI-naiv N = 116	TKI-vorbehandelt N = 106
Standardabweichung (SD)	11,639	9,326
<i>Unerwünschte Ereignisse (SAF)</i>		
Median	15,08	8,71
Mittelwert	17,41	11,27
Min; Max	0,8; 44,3	0,4; 40,6
Standardabweichung (SD)	11,939	9,487
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; FAS = Full Analysis Set; Max = Maximum; Min = Minimum; SAF = Safety Set; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		
(1) Nur für die Patienten berechnet, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden.		

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.

TRIDENT-1

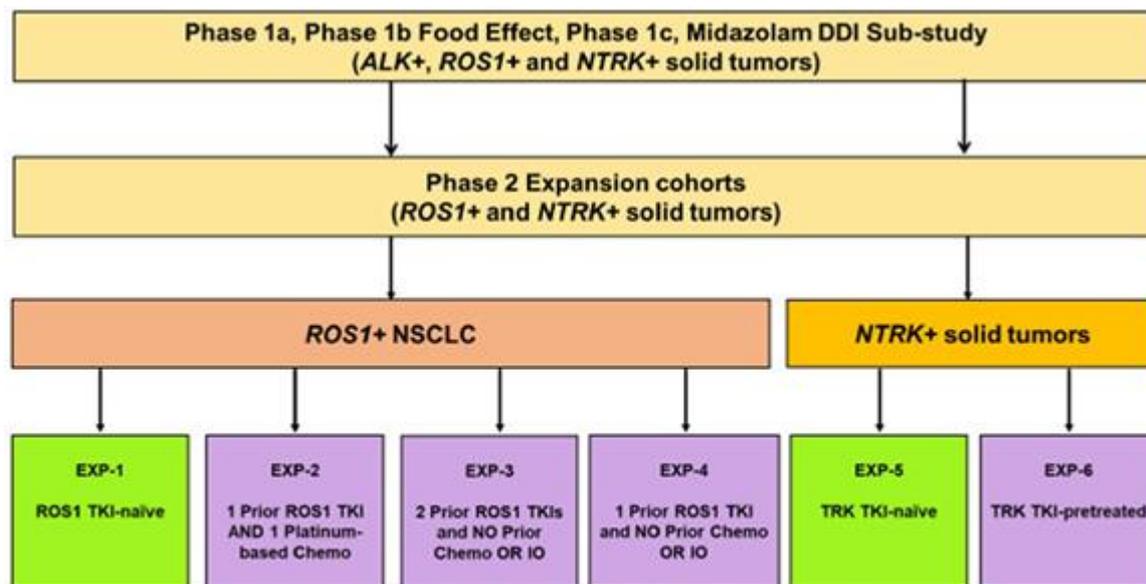
Studiendesign

In der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Phase I/II-Studie TRIDENT-1 werden die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Repotrectinib bei der Behandlung von Patienten mit ROS1-, NTRK1-3- oder anaplastische Lymphomkinase-(ALK-)positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Die Studie besteht aus einem Phase I- und einem Phase II-Teil (siehe Abbildung 4).

Der Phase I-Teil dient der Dosisfindung für den Phase II-Teil der Studie und untersucht zudem die Pharmakodynamik von Repotrectinib sowie Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam. Bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien und den Erhebungszeitpunkten ist die Phase I weitestgehend vergleichbar zur Phase II.

Der Phase-II-Teil der Studie dient der Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Repotrectinib bei der Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC bzw. NTRK1-, NTRK2- oder NTRK3-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren. Phase II der Studie umfasst den geplanten Einschluss von ca. 620 Patienten in sechs Expansionskohorten mit unterschiedlichen Kriterien hinsichtlich ihrer Vorbehandlung mit TKI, Chemotherapie und Immuntherapie sowie der betrachteten Genfusionen (ROS1- oder NTRK1-3-Genumlagerungen). Diese Patienten erhalten die für die Phase II empfohlene, zulassungskonforme Dosierung (RP2D).

Für die Zulassung und die vorliegende Nutzenbewertungen wurden die Patienten aus der Phase II mit den in Frage kommenden Patienten der Phase I gepoolt (Details siehe Analysepopulationen Abschnitt 4.2.5.2.3). Daher liegt der Fokus bei der nachfolgenden Beschreibung der Studie auf der Phase II bzw. auf der gemeinsamen Auswertung beider Phasen.



Abbreviations: ALK+ = anaplastic lymphoma kinase-positive; chemo = chemotherapy; DDI = drug-drug interaction; EXP = expansion cohort; IO = immunotherapy; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK+ = neurotrophin receptor kinase-positive; ROS1 = receptor tyrosine kinase encoded by the *ROS1* gene; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TRK = tropomyosin receptor kinase.

Abbildung 4: Studiendesign der Studie TRIDENT-1

Quelle: [10]

Studienziel/Fragestellung

Das primäre Ziel des Phase-II-Teils der Studie ist die Bestimmung der objektiven Ansprechrate nach BICR auf Repotrectinib für jede der sechs Expansionskohorten.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in Phase II der TRIDENT-1-Studie umfasst insgesamt sechs Expansionskohorten. In die Expansionskohorten 1 – 4 (EXP-1 – EXP-4) konnten erwachsene

und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC eingeschlossen werden. In EXP-1 war keine Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI erlaubt, eine Vorbehandlung mit bis zu einer Chemotherapie, Immuntherapie oder einer Kombination aus beiden war zulässig. In EXP-2 waren die Patienten mit 1 ROS1-TKI und einer Therapielinie platinbasierter Chemotherapie oder Immunchemotherapie vorbehandelt (vor oder nach dem ROS1-TKI). Patienten in EXP-3 waren mit 2 ROS1-TKI vorbehandelt und durften keine vorherige Chemo- oder Immuntherapie erhalten haben. In EXP-4 waren Patienten mit einem ROS1-TKI vorbehandelt und durften keine vorherige Chemo- oder Immuntherapie erhalten haben. In die Kohorten EXP-5 und EXP-6 konnten erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit NTRK-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren eingeschlossen werden. Patienten in EXP-5 sind NTRK-TKI-naiv, in EXP-6 haben die Patienten eine oder zwei Vorbehandlungen mit NTRK-TKI erhalten. In beiden Kohorten sind Vorbehandlungen mit Chemo- und Immuntherapie zulässig.

Basierend auf diesen Expansionskohorten wurden die im vorliegenden Dossier ausgewerteten Patientengruppen ROS1-TKI-naiv (EXP-1) und ROS1-TKI-vorbehandelt (EXP-4) gebildet (Details siehe 4.2.5.2.3).

Interventionen

Alle Patienten erhalten 160 mg Repotrectinib einmal täglich oral in den ersten 14 Tagen der Studie. Die Repotrectinib-Dosis wird auf 160 mg zweimal täglich erhöht, wenn während der einmal täglichen Dosis keine Nebenwirkungen \geq Grad 3, kein unkontrollierbarer Schwindel, Ataxie oder Parästhesie \geq Grad 2 und keine klinisch signifikanten Laboranomalien \geq Grad 3 auftreten.

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DOR)
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13
- Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

- Verträglichkeit
 - UE

Studiendauer und Datenschnitte

Die vorliegenden Datenschnitte zur Studie TRIDENT-1 sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-42: Übersicht über die vorliegenden Datenschnitte der Studie TRIDENT-1

Datum des Datenschnitts	Anlass
Juni 2022	Datenschnitt zur Unterstützung des US-amerikanischen Zulassungsverfahrens
Dezember 2022	Datenschnitt zur Unterstützung des europäischen und japanischen Zulassungsverfahrens
Oktober 2023	Zulassungsbegründender und von der EMA angeforderter Datenschnitt
September 2024	Weiterer Datenschnitt (nicht präspezifiziert)
EMA = European Medicines Agency; US = Vereinigte Staaten (United States)	

Mit Ausnahme des Datenschnitts vom September 2024 wurden alle Datenschnitte im Rahmen internationaler Zulassungsverfahren oder auf Anforderung der Zulassungsbehörden durchgeführt. Der Datenschnitt vom September 2024 wird deshalb nur ergänzend in Modul 5 eingereicht. Aufgrund seiner europäischen Zulassungsrelevanz wird der Datenschnitt vom Oktober 2023 als der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt erachtet [10, 45, 46].

Studienergebnisse

Eingeschlossene Patienten

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Oktober 2023 566 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 385 Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC. 222 Patienten erfüllten gemäß Abschnitt 4.2.5.2.3 die nutzenbewertungsrelevanten Kriterien für das SAF (TKI-naiv: N=116, TKI-vorbehandelt: N=106).

Patientencharakteristika

Die Patienten über beide Patientengruppen hinweg waren im Durchschnitt rund 56 Jahre alt, 64 % waren weiblich, 31 % in Europa rekrutiert, und 39 % konnten der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet werden (siehe Tabelle 4-39). Hirnmetastasen gemäß BICR konnten bei 32 % der Patienten festgestellt werden (TKI-naiv: 24 %, TKI-vorbehandelt: 41 %). 20 % der TKI-vorbehandelten Patienten wiesen eine Vorbehandlung mit Entrectinib auf, 77 % mit Crizotinib. Eine Solvent-Front-Mutation konnte bei 10 % der TKI-vorbehandelten Patienten festgestellt werden.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer der TKI-naiven Patienten

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Oktober 2023 lag bei den TKI-naiven Patienten bei 15,1 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug 19,8 Monate (siehe Tabelle 4-41). Die Beobachtungsdauer für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-41 angegeben.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer der TKI-vorbehandelten Patienten

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Oktober 2023 lag bei den TKI-vorbehandelten Patienten bei 8,6 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 14,0 Monate (siehe Tabelle 4-41). Die Beobachtungsdauer für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-41 angegeben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von TRIDENT-1 auf den deutschen Versorgungskontext

Es ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Westeuropa, Vereinigte Staaten von Amerika [United States of America, USA] und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 52 % der eingeschlossenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC). Rund 39 % der Patienten der beiden hier relevanten Patientengruppen zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (siehe Tabelle 4-39).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TRIDENT-1	N.A.	N.A.	nein	nein	ja	ja	N.A.
N.A. = Nicht anwendbar							

Die Studie TRIDENT-1 hat ein offenes Studiendesign. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
TRIDENT-1	OS	ORR (inkl. BOR) DOR PFS EORTC QLQ-C30 (Krankheitssymptomatik) EORTC QLQ-LC13 (Krankheitssymptomatik)	EORTC QLQ-C30	UE

BOR = Bestes Ansprechen (Best Overall Response); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; ORR = Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE = Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
TRIDENT-1	<p>Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben oder vorher Lost-to-Follow-Up waren bzw. vorher ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert.</p> <p>Die mediane Überlebenszeit in Monaten und das 95 %-KI wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die antineoplastischen Folgetherapien sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.</p>

KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); SAF = Safety Set

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	nein	ja	ja	ja
ITT = Intention to treat				

Die Studie TRIDENT-1 hat ein offenes Studiendesign. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für das Gesamtüberleben irrelevant, da dieser harte Endpunkt objektiv erhoben wurde. Das Intention to treat-(ITT-)Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da in die Analyse des Endpunkts alle Patienten der SAF-Population einbezogen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

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 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TRIDENT-1 (SAF)

	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Anzahl der Patienten, n (%)		
mit Ereignis	31 (26,7)	44 (41,5)
zensiert	85 (73,3)	62 (58,5)
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	44,42 (37,32; N.A.)	25,13 (17,77; N.A.)
Überlebensraten (95 %-KI) ⁽¹⁾		
≥ Monat 6	0,96 (0,92; 0,99)	0,89 (0,83; 0,95)
≥ Monat 9	0,90 (0,84; 0,96)	0,82 (0,75; 0,90)

	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
≥ Monat 12	0,86 (0,79; 0,93)	0,73 (0,64; 0,82)
≥ Monat 18	0,83 (0,75; 0,90)	0,58 (0,47; 0,69)
≥ Monat 24	0,72 (0,63; 0,82)	0,52 (0,41; 0,64)
KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht erreicht; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		
(1) Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. 95 %-KI der Überlebenszeitfunktion beruhen auf dem Greenwood-Varianzschätzer und linearer Transformation.		

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die mediane Überlebenszeit unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 44,42 Monate (95 %-KI: 37,32; N.A.) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 25,13 Monate (95 %-KI: 17,77; N.A.) (Tabelle 4-47).

Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitete 24-Monats-Überlebensrate unter Repotrectinib betrug bei den TKI-naiven Patienten 72 % (95 %-KI: 63 %; 82 %) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 52 % (95 %-KI: 41 %; 64 %) (Abbildung 5).

Repotrectinib war auch bei den TKI-naiven und TKI-vorbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen in TRIDENT 1 wirksam (siehe Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben im separaten Anhang 4-G).

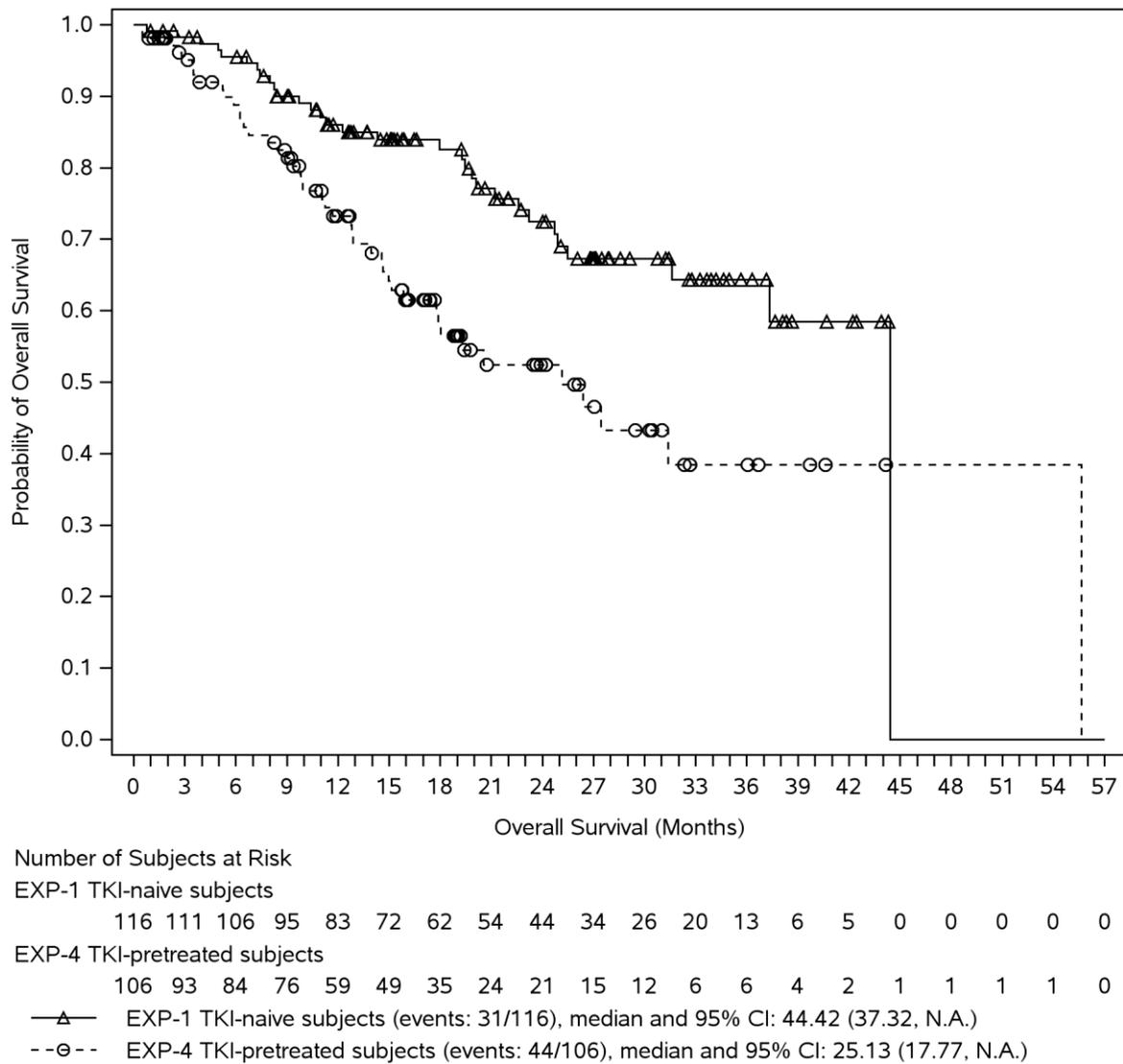


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) in der Studie TRIDENT-1

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität – Tumoransprechen

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
TRIDENT-1	<p>Die objektive Ansprechrates (ORR) ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestätigtes komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) gemäß BICR (unter Verwendung der RECIST-v1.1-Kriterien) aufweisen.</p> <p>Ein Ansprechen gilt als bestätigt, wenn es sich in einer wiederholten Bildgebung mindestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens ebenfalls zeigt. ORR basiert auf Tumorerhebungen, die nach der ersten Repotrectinib-Dosis bis zur Progression der Krankheit durchgeführt wurden; Erhebungen, die nach dem Start einer antineoplastischen Folgetherapie durchgeführt wurden, bleiben unberücksichtigt.</p> <p>Die Bildgebung erfolgt mittels MRT oder CT der Brust, des Abdomens, des Beckens (chest abdomen and pelvis; abhängig von der Tumorentität) und des Gehirns und einer Skelettszintigrafie (wenn anwendbar). Zu Studienbeginn soll darüber hinaus ein MRT des Gehirns mit Gadolinium-Kontrastmittel erfolgen. Es sollten zum Screening und im Studienverlauf die gleiche Art der Bildgebung erfolgen.</p> <p>ORR wird als binärer Endpunkt ausgewertet. Die absolute und relative Häufigkeit der Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR und PR) und das entsprechende 95 %-KI nach Clopper-Pearson werden dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wird das beste Ansprechen (BOR) angegeben.</p> <p>Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als Zeitraum vom Datum des ersten objektiven Ansprechens (entweder CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Dieser Endpunkt wird nur für Patienten berechnet, bei denen ein objektives Tumoransprechen in Form einer bestätigten CR oder PR festgestellt wurde. Patienten ohne Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datenschnitt zensuriert. Für Patienten, die vor dem Eintreten einer dokumentierten Progression oder dem Tod eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, wurde als Zeitpunkt der Progression der Tag des dokumentierten Nachweises einer Progression oder des Todes (was zuerst auftrat) - unabhängig von einem Therapiewechsel - verwendet.</p> <p>Die mediane DOR in Monaten und das 95 %-KI wird unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Zudem werden die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven im separaten Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Zusatzanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intrakranielle objektive Ansprechrates (IC-ORR) inklusive intrakraniellstem bestem Ansprechen - Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)
<p>BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); BOR = Bestes Ansprechen (Best Overall Response); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); CT = Computertomographie; DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS = Full Analysis Set; IC-DOR = Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response); IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrates (Intracranial Objective Response Rate); KI = Konfidenzintervall; MRT = Magnetresonanztomographie; ORR = Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>	

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Morbidität – Tumoransprechen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	ja	ja	ja	ja
ITT = Intention to treat				

Der Endpunkt Tumoransprechen wurde verblindet beurteilt (BICR nach RECIST-v1.1-Kriterien). In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten der FAS-Population ein. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

Tumoransprechen: Objektive Ansprechrate (inklusive BOR)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Objektive Ansprechrate gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)

	TKI-naive Patienten (N = 115)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Bestes Ansprechen (BOR)⁽¹⁾ n (%)		
Komplettes Ansprechen (CR)	15 (13,0)	8 (7,5)
Partielles Ansprechen (PR)	72 (62,6)	44 (41,5)
Stabile Erkrankung (SD)	19 (16,5)	33 (31,1)
Progression (PD)	4 (3,5)	16 (15,1)
Nicht bestimmbar	1 (0,9)	2 (1,9)
Nicht berichtet	4 (3,5)	3 (2,8)
ORR (CR+PR) n (%) (95 %-KI) ⁽²⁾	87 (75,7) (66,8; 83,2)	52 (49,1) (39,2; 59,0)

	TKI-naive Patienten (N = 115)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); BOR = Bestes Ansprechen (Best Overall Response); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); KI = Konfidenzintervall; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PD = Progression (Progressive Disease); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		
(1)	Lt. RECIST Version 1.1; Ansprechen muss gemäß BICR bestätigt sein.	
(2)	Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.	

Die objektive Ansprechrate betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 75,7 % (95 %-KI: 66,8 %; 83,2 %) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 49,1 % (95 %-KI: 39,2 %; 59,0 %) (Tabelle 4-50).

Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)

	TKI-naive Patienten (N = 87)⁽¹⁾	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 52)⁽¹⁾
Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten		
Anzahl der Patienten, n (%)		
mit Ereignis	33 (37,9)	28 (53,8)
zensiert	54 (62,1)	24 (46,2)
Median in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	33,61 (25,46; N.A.)	14,75 (7,56; 23,33)
CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht erreicht; PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		
(1)	Dauer des Ansprechens (DOR) nur berechnet für Patienten aus dem FAS mit bestätigter CR oder PR (unter Verwendung der RECIST-v1.1-Kriterien).	
(2)	Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. 95 %-KI der Überlebenszeitfunktion beruhen auf dem Greenwood-Varianzschätzer und linearer Transformation.	

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 33,61 Monate (95 %-KI: 25,46; N.A.) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 14,75 Monate (95 %-KI: 7,56; 23,33) (Tabelle 4-51).

Zusatzanalyse: Intrakranielle Objekte Ansprechrates (inklusive IC-BOR)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Intrakranielle objektive Ansprechrates gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)

	TKI-naive Patienten (N = 13)⁽¹⁾	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 23)⁽¹⁾
Intrakranielles bestes Ansprechen (IC-BOR)⁽²⁾ n (%)		
Komplettes Ansprechen (CR)	3 (23,1)	2 (8,7)
Partielles Ansprechen (PR)	8 (61,5)	8 (34,8)
Stabile Erkrankung (SD)	1 (7,7)	9 (39,1)
Progression (PD)	0	3 (13,0)
Nicht bestimmbar	0	0
Nicht berichtet	1 (7,7)	1 (4,3)
IC-ORR (CR+PR) n (%) (95 %-KI) ⁽³⁾	11 (84,6) (54,6; 98,1)	10 (43,5) (23,2; 65,5)
<p>BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); FAS = Full Analysis Set; IC-BOR = Intrakranielles bestes Ansprechen (Intracranial Best Overall Response); IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrates (Intracranial Objective Response Rate); KI = Konfidenzintervall; mRECIST = Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; PD = Progression (Progressive Disease); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) Intrakranielle objektive Ansprechrates nur für die Patienten aus dem FAS berechnet, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden sowie messbare Hirnmetastasen gemäß BICR (unter Verwendung der mRECIST-v1.1-Kriterien) zu Studienbeginn aufwiesen.</p> <p>(2) Lt. mRECIST Version 1.1; Ansprechen muss gemäß BICR bestätigt sein.</p> <p>(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.</p>		

Die intrakranielle objektive Ansprechrates betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 84,6 % (95 %-KI: 54,6 %; 98,1 %) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 43,5 % (95 %-KI: 23,2 %; 65,5 %) (Tabelle 4-52).

Zusatzanalyse: Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Dauer des intrakraniellen objektiven Ansprechens gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)

	TKI-naive Patienten (N = 11)⁽¹⁾	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 10)⁽¹⁾
Dauer des intrakraniellen objektiven Ansprechens (IC-DOR) in Monaten		
Anzahl der Patienten, n (%)		
mit Ereignis	5 (45,5)	4 (40,0)
zensiert	6 (54,5)	6 (60,0)
Median in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	27,83 (22,54; N.A.)	18,43 (17,54; N.A.)
<p>BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); FAS = Full Analysis Set; IC-DOR = Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response); KI = Konfidenzintervall; mRECIST = Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; N.A. = Nicht erreicht; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) Dauer des intrakraniellen objektiven Ansprechens (IC-DOR) nur berechnet für Patienten aus dem FAS mit bestätigtem intrakraniellen kompletten oder partiellen Ansprechen gemäß BICR (unter Verwendung der mRECIST-v1.1-Kriterien).</p> <p>(2) Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. 95 %-KI der Überlebenszeitfunktion beruhen auf dem Greenwood-Varianzschätzer und linearer Transformation.</p>		

Die mediane Dauer des intrakraniellen objektiven Ansprechens betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 27,83 Monate (95 %-KI: 22,54; N.A.) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 18,43 Monate (95 %-KI: 17,54; N.A.) (Tabelle 4-53).

4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
TRIDENT-1	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als der Zeitraum von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum ersten dokumentierten radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß BICR (unter Verwendung der RECIST-v1.1-Kriterien) oder bis zum Tod jeglicher Ursache (was zuerst eintritt).</p> <p>Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: Patienten ohne Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datenschnitt zensiert. Wenn keine auswertbare Tumorbewertung vor oder nach erster Repotrectinib-Gabe vorlag und kein dokumentierter Tod als Ereignis erfolgte, wurde zum Datum der ersten Dosis zensiert. Patienten, die vor dem Eintreten einer dokumentierten Progression oder dem Tod eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, wurde als Zeitpunkt der Progression der Tag des dokumentierten Nachweises einer Progression oder des Todes (was zuerst auftrat) - unabhängig von einem Therapiewechsel - verwendet.</p> <p>Das mediane PFS in Monaten und das dazugehörige 95 %-KI werden unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intrakranielles progressionsfreies Überleben (IC-PFS)
<p>BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); FAS = Full Analysis Set; IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p>	

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	ja	ja	ja	ja
ITT = Intention to treat				

Radiologische Endpunktparameter wurden verblindet beurteilt (BICR nach RECIST-v1.1-Kriterien). In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten der FAS-Population ein. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf

Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)

	TKI-naive Patienten (N = 115)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Anzahl der Patienten, n (%)		
mit Ereignis	49 (42,6)	73 (68,9)
zensiert	66 (57,4)	33 (31,1)
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	27,40 (19,55; 37,32)	9,23 (7,29; 11,01)
PFS-Raten (95 %-KI) ⁽¹⁾		
≥ Monat 6	0,86 (0,79; 0,93)	0,64 (0,55; 0,73)
≥ Monat 9	0,75 (0,67; 0,83)	0,54 (0,44; 0,64)
≥ Monat 12	0,70 (0,61; 0,79)	0,39 (0,29; 0,49)
≥ Monat 18	0,62 (0,52; 0,71)	0,30 (0,20; 0,40)
≥ Monat 24	0,54 (0,43; 0,64)	0,24 (0,14; 0,34)
KI = Konfidenzintervall; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		
(1) Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. 95 %-KI der Überlebenszeitfunktion beruhen auf dem Greenwood-Varianzschätzer und linearer Transformation.		

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 27,40 Monate (95 %-KI: 19,55; 37,32) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 9,23 Monate (95 %-KI: 7,29; 11,01) (Tabelle 4-56).

Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitete 24-Monats-PFS-Rate betrug unter Repotrectinib bei den TKI-naiven Patienten 54 % (95 %-KI: 43 %; 64 %) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 24 % (95 %-KI: 14 %; 34 %) (Abbildung 6).

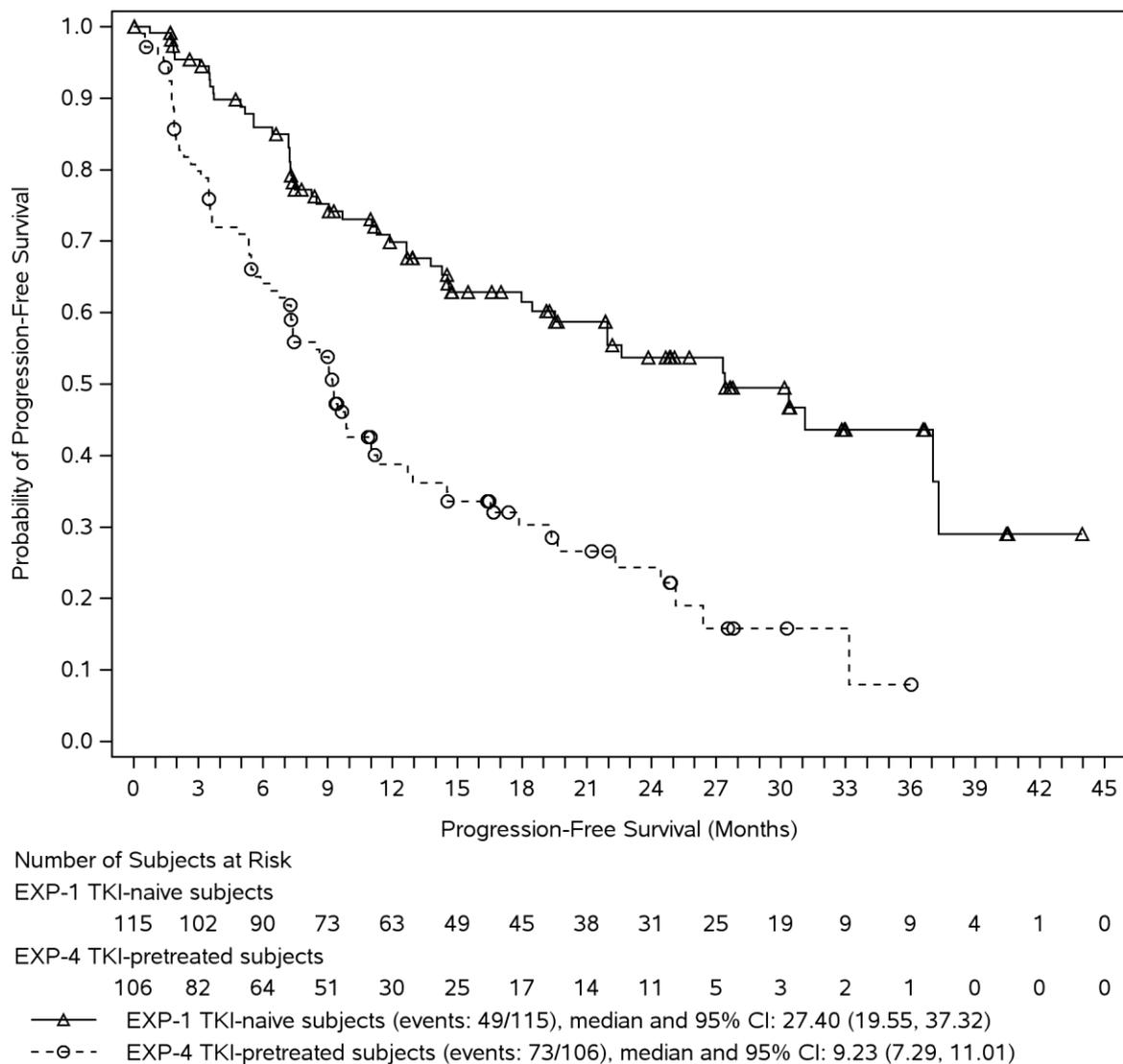


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben gemäß BICR (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) in der Studie TRIDENT-1

Zusatzanalyse: Intrakranielles progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Intrakranielles progressionsfreies Überleben gemäß BICR in der Studie TRIDENT-1 (FAS)

	TKI-naive Patienten (N = 13)⁽¹⁾	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 23)⁽¹⁾
Anzahl der Patienten, n (%)		
mit Ereignis	5 (38,5)	15 (65,2)
zensiert	8 (61,5)	8 (34,8)
Medianes IC-PFS in Monaten (95 %-KI) ⁽²⁾	29,63 (24,71; N.A.)	6,34 (3,45; 19,35)
<p>BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); FAS = Full Analysis Set; IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; mRECIST = Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; N.A. = Nicht erreicht; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor</p> <p>(1) IC-PFS nur für die Patienten aus dem FAS berechnet, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden sowie messbare Hirnmetastasen gemäß BICR (unter Verwendung der mRECIST-v1.1-Kriterien) zu Studienbeginn aufwiesen.</p> <p>(2) Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. 95 %-KI der Überlebenszeitfunktion beruhen auf dem Greenwood-Varianzschätzer und linearer Transformation.</p>		

Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 29,63 Monate (95 %-KI: 24,71; N.A.) und bei den TKI-vorbehandelten Patienten 6,34 Monate (95 %-KI: 3,45; 19,35) (Tabelle 4-57).

4.3.2.3.4 Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
TRIDENT -1	<p>Der patientenberichtete EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patienten [30–32]. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, welche auf die folgenden 15 Skalen verteilt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und 6 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) ▪ 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) ▪ 1 Skala zu globalem Gesundheitszustand/Lebensqualität (nachfolgend globaler Gesundheitszustand). <p>Die Skalen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue (3 Fragen) ▪ Schmerz (2 Fragen) ▪ Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) ▪ Dyspnoe (1 Frage) ▪ Schlaflosigkeit (1 Frage) ▪ Appetitlosigkeit (1 Frage) ▪ Obstipation (1 Frage) ▪ Diarrhoe (1 Frage) <p>Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Symptomatik. Die mittleren Veränderungen der einzelnen Skalen gegenüber Baseline (inkl. 95 %-KI) wurden anhand eines Liniendiagramms grafisch dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), wobei alle Analysen auf die Patienten beschränkt wurden, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden.</p> <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deskription der einzelnen Skalen sowie deren Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Anhang 4-G)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; SAF = Safety Set	

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	nein	nein	ja	ja
ITT = Intention to treat				

Die Studie TRIDENT-1 hat ein offenes Studiendesign. In die Analyse des Endpunkts konnten basierend auf den Rücklaufquoten des Fragebogens und der ausschließlichen Erhebung in Phase II beim Großteil der Erhebungszeitpunkte mehr als 5 % der Patienten der SAF-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie TRIDENT-1 (SAF)

Rücklaufquote EORTC QLQ-C30	TKI-naive Patienten N = 113	TKI-vorbehandelte Patienten N = 104
Erhebungszeitpunkte	n/m (%) ⁽¹⁾	n/m (%) ⁽¹⁾
Baseline ⁽²⁾	112/113 (99,1)	104/104 (100,0)
Zyklus 2	104/112 (92,9)	91/97 (93,8)
Zyklus 3	101/107 (94,4)	84/87 (96,6)
Zyklus 4	97/103 (94,2)	81/84 (96,4)
Zyklus 5	93/98 (94,9)	73/77 (94,8)
Zyklus 6	87/97 (89,7)	69/72 (95,8)
Zyklus 7	89/92 (96,7)	65/67 (97,0)
Zyklus 8	82/88 (93,2)	57/62 (91,9)
Zyklus 9	84/85 (98,8)	57/59 (96,6)
Zyklus 10	81/82 (98,8)	54/55 (98,2)
Zyklus 11	72/77 (93,5)	47/49 (95,9)
Zyklus 12	70/75 (93,3)	42/44 (95,5)
Zyklus 13	73/73 (100,0)	40/41 (97,6)

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

Rücklaufquote EORTC QLQ-C30	TKI-naive Patienten N = 113	TKI-vorbehandelte Patienten N = 104
Erhebungszeitpunkte	n/m (%)⁽¹⁾	n/m (%)⁽¹⁾
Zyklus 14	55/67 (82,1)	27/38 (71,1)
Zyklus 15	65/67 (97,0)	32/34 (94,1)
Zyklus 16	58/63 (92,1)	29/33 (87,9)
Zyklus 17	56/60 (93,3)	31/32 (96,9)
Zyklus 18	35/52 (67,3)	23/31 (74,2)
Zyklus 19	45/49 (91,8)	28/29 (96,6)
Zyklus 20	31/47 (66,0)	17/25 (68,0)
Zyklus 21	37/45 (82,2)	18/21 (85,7)
Zyklus 22	44/45 (97,8)	13/16 (81,3)
Zyklus 23	28/39 (71,8)	10/15 (66,7)
Zyklus 24	29/39 (74,4)	10/14 (71,4)
Zyklus 25	35/36 (97,2)	13/14 (92,9)
Zyklus 26	20/33 (60,6)	9/14 (64,3)
Zyklus 27	25/33 (75,8)	12/14 (85,7)
Zyklus 28	30/31 (96,8)	9/12 (75,0)
Zyklus 29	18/28 (64,3)	7/11 (63,6)
Zyklus 30	21/26 (80,8)	7/10 (70,0)
Zyklus 31	23/24 (95,8)	7/8 (87,5)
Zyklus 32	17/21 (81,0)	4/7 (57,1)
Zyklus 33	16/20 (80,0)	5/6 (83,3)
Zyklus 34	20/20 (100,0)	4/6 (66,7)
Zyklus 35	13/17 (76,5)	4/4 (100,0)
Zyklus 36	13/16 (81,3)	2/3 (66,7)
Zyklus 37	14/14 (100,0)	2/3 (66,7)
Zyklus 38	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Zyklus 39	8/11 (72,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 40	11/11 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 41	9/10 (90,0)	0/2
Zyklus 42	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 43	5/5 (100,0)	0/0
Zyklus 44	3/5 (60,0)	0/0
Zyklus 45	5/5 (100,0)	0/0
Zyklus 46	3/3 (100,0)	0/0
Zyklus 47	1/1 (100,0)	0/0
Zyklus 48	1/1 (100,0)	0/0
Zyklus 49	1/1 (100,0)	0/0

Rücklaufquote EORTC QLQ-C30	TKI-naive Patienten N = 113	TKI-vorbehandelte Patienten N = 104
Erhebungszeitpunkte	n/m (%) ⁽¹⁾	n/m (%) ⁽¹⁾
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor		
(1) n = Anzahl der Patienten, die mind. eine Skala des EORTC QLQ-C30 ausgefüllt haben; m = Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch unter Behandlung waren. Der EORTC QLQ-C30 wurde nur für Patienten erhoben, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden.		
(2) Letzter verfügbarer Wert vor erster Repotrectinib-Dosis.		

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EORTC QLQ-C30 in TRIDENT-1 lag für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten bei allen Erhebungszeitpunkten, bei denen noch wenigstens 10 Patienten unter Behandlung waren, bis auf wenige Ausnahmen bei über 70 % (Tabelle 4-60).

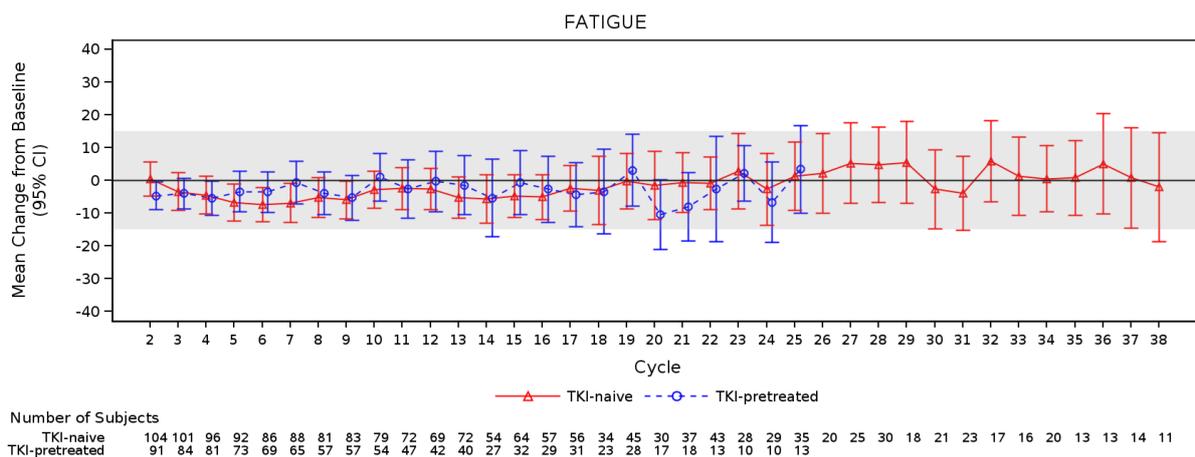


Abbildung 7: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Fatigue (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

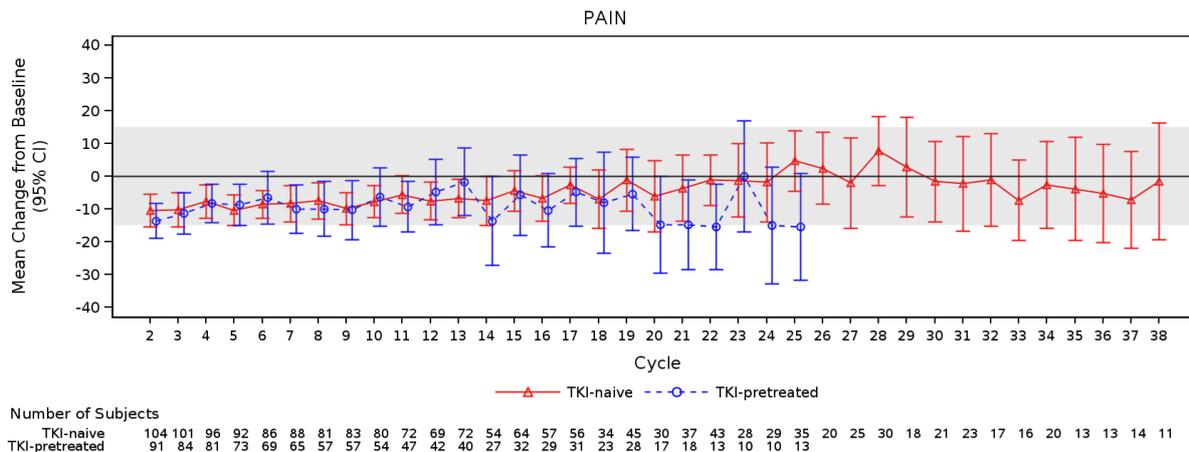


Abbildung 8: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Schmerz (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

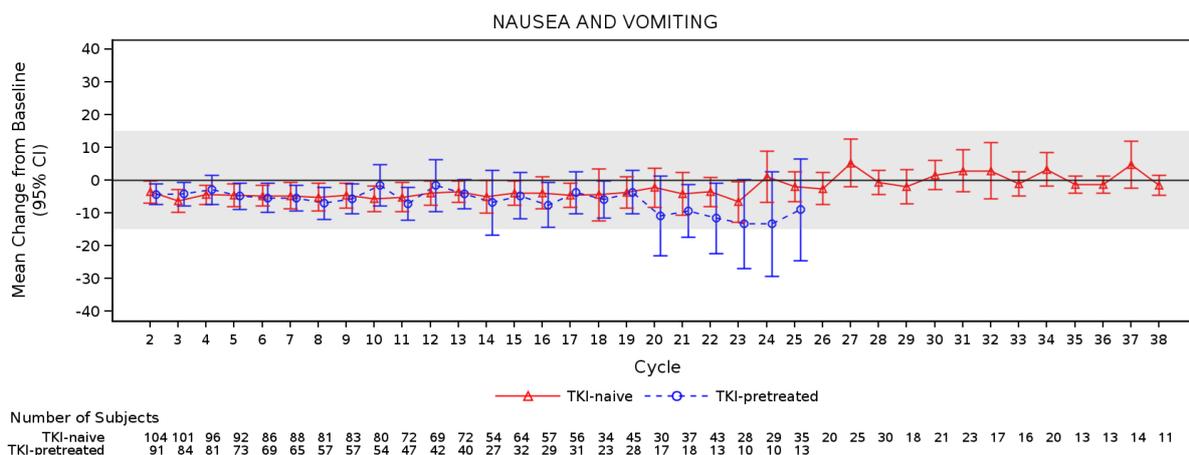


Abbildung 9: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Übelkeit und Erbrechen (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

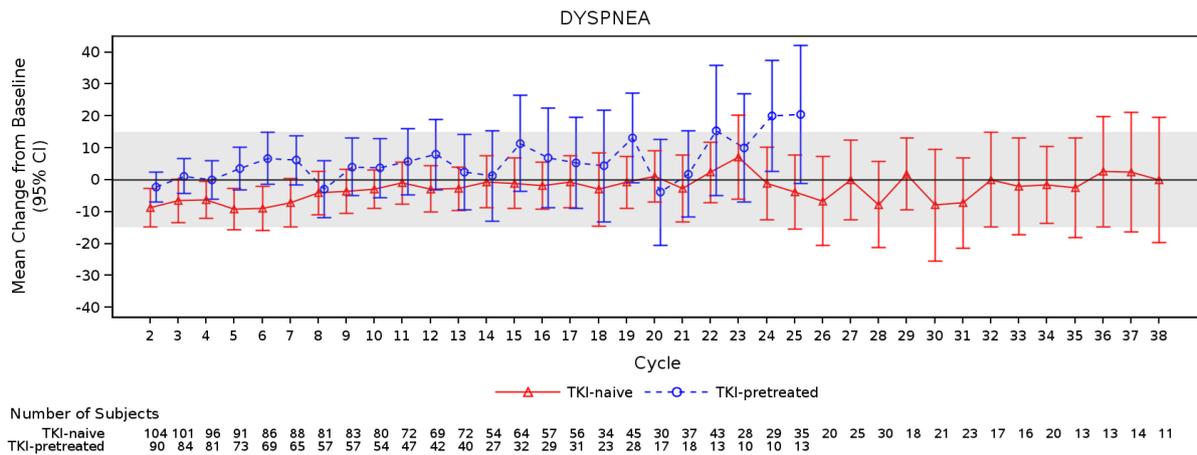


Abbildung 10: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Dyspnoe (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
 Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

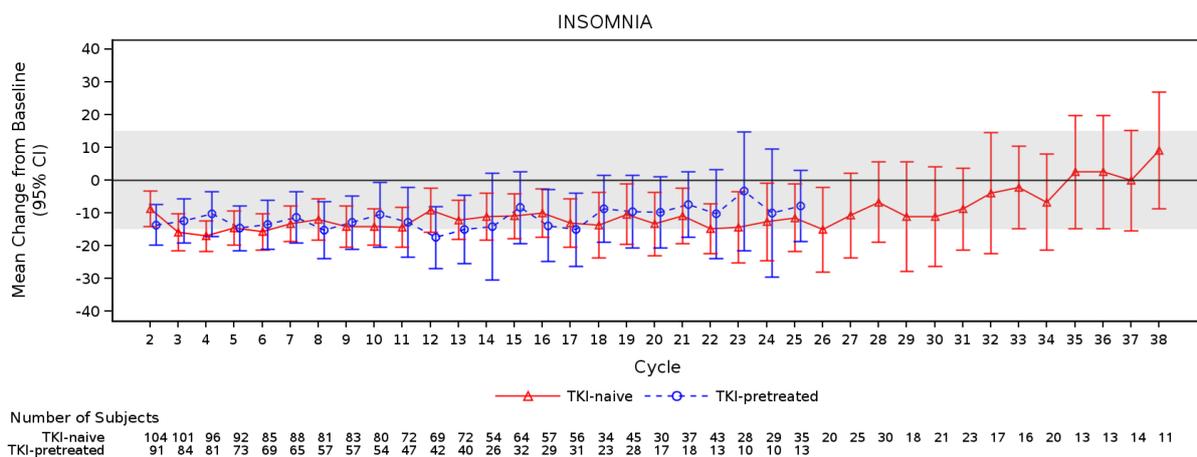


Abbildung 11: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Schlaflosigkeit (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
 Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

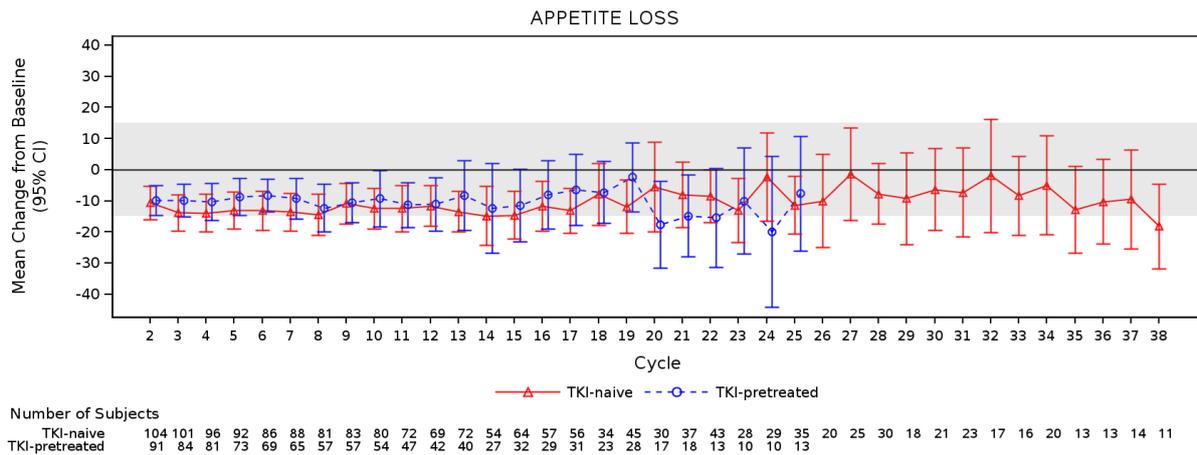


Abbildung 12: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Appetitlosigkeit (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

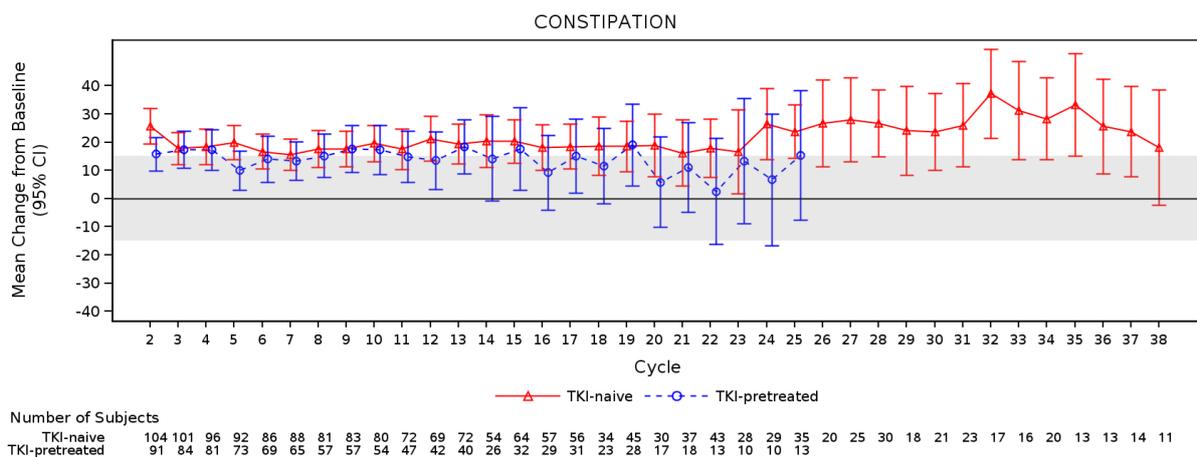


Abbildung 13: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Obstipation (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

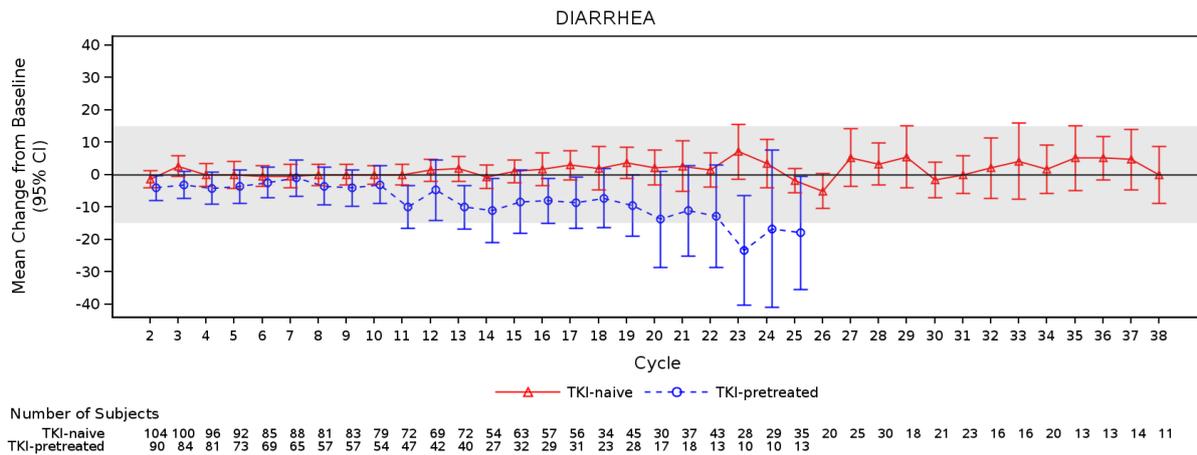


Abbildung 14: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Diarrhoe (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

Mit Ausnahme der Skala Obstipation bei TKI-naiven Patienten blieb die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in beiden Patientenpopulationen unter Repotrectinib insgesamt stabil (siehe Abbildung 7 bis Abbildung 14).

4.3.2.3.5 Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
TRIDENT-1	<p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein validiertes Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30 zur Erfassung der Krankheitssymptomatik von Patienten mit Lungenkrebs und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert [35, 36]. Er besteht aus 12 Einzelfragen zur lungenkrebspezifischen Symptomatik, die die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter und sonstige Schmerzen erfassen. Mit Ausnahme der Skala Dyspnoe, welche 3 Einzelfragen umfasst, werden alle Skalen als Einzelitems ausgewertet. Das optionale Item „Einsatz von Schmerzmedikation“ wird im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>Die Skalen sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe (3 Fragen) ▪ Husten (1 Frage) ▪ Bluthusten (1 Frage) ▪ Wunder Mund (1 Frage) ▪ Dysphagie (1 Frage) ▪ Periphere Neuropathie (1 Frage) ▪ Alopezie (1 Frage)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brustschmerzen (1 Frage) ▪ Schmerzen in Arm/Schulter (1 Frage) ▪ Sonstige Schmerzen (1 Frage) <p>Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Symptomatik. Die mittleren Veränderungen der einzelnen Skalen gegenüber Baseline (inkl. 95 %-KI) wurden anhand eines Liniendiagramms grafisch dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), wobei alle Analysen auf die Patienten beschränkt wurden, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden.</p> <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beschreibung der einzelnen Skalen sowie deren Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Anhang 4-G).
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; KI = Konfidenzintervall; SAF = Safety Set</p>	

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	nein	nein	ja	ja

Die Studie TRIDENT-1 hat ein offenes Studiendesign. In die Analyse des Endpunkts konnten basierend auf den Rücklaufquoten des Fragebogens und der ausschließlichen Erhebung in Phase II beim Großteil der Erhebungszeitpunkte mehr als 5 % der Patienten der SAF-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie TRIDENT-1 (SAF)

Rücklaufquote EORTC QLQ-LC13	TKI-naive Patienten N = 113	TKI-vorbehandelte Patienten N = 104
Erhebungszeitpunkte	n/m (%)⁽¹⁾	n/m (%)⁽¹⁾
Baseline ⁽²⁾	112/113 (99,1)	104/104 (100,0)
Zyklus 2	103/112 (92,0)	90/97 (92,8)
Zyklus 3	101/107 (94,4)	84/87 (96,6)
Zyklus 4	97/103 (94,2)	80/84 (95,2)
Zyklus 5	92/98 (93,9)	73/77 (94,8)
Zyklus 6	87/97 (89,7)	69/72 (95,8)
Zyklus 7	88/92 (95,7)	65/67 (97,0)
Zyklus 8	82/88 (93,2)	57/62 (91,9)
Zyklus 9	83/85 (97,6)	57/59 (96,6)
Zyklus 10	80/82 (97,6)	53/55 (96,4)
Zyklus 11	71/77 (92,2)	47/49 (95,9)
Zyklus 12	70/75 (93,3)	42/44 (95,5)
Zyklus 13	72/73 (98,6)	39/41 (95,1)
Zyklus 14	54/67 (80,6)	27/38 (71,1)
Zyklus 15	64/67 (95,5)	32/34 (94,1)
Zyklus 16	58/63 (92,1)	29/33 (87,9)
Zyklus 17	56/60 (93,3)	31/32 (96,9)
Zyklus 18	35/52 (67,3)	23/31 (74,2)
Zyklus 19	45/49 (91,8)	28/29 (96,6)
Zyklus 20	31/47 (66,0)	17/25 (68,0)
Zyklus 21	37/45 (82,2)	17/21 (81,0)
Zyklus 22	44/45 (97,8)	13/16 (81,3)
Zyklus 23	28/39 (71,8)	10/15 (66,7)
Zyklus 24	29/39 (74,4)	10/14 (71,4)
Zyklus 25	35/36 (97,2)	13/14 (92,9)
Zyklus 26	20/33 (60,6)	9/14 (64,3)
Zyklus 27	25/33 (75,8)	12/14 (85,7)
Zyklus 28	30/31 (96,8)	9/12 (75,0)
Zyklus 29	18/28 (64,3)	7/11 (63,6)
Zyklus 30	21/26 (80,8)	7/10 (70,0)
Zyklus 31	23/24 (95,8)	7/8 (87,5)
Zyklus 32	17/21 (81,0)	4/7 (57,1)
Zyklus 33	16/20 (80,0)	5/6 (83,3)
Zyklus 34	20/20 (100,0)	4/6 (66,7)
Zyklus 35	13/17 (76,5)	4/4 (100,0)

Rücklaufquote EORTC QLQ-LC13	TKI-naive Patienten N = 113	TKI-vorbehandelte Patienten N = 104
Erhebungszeitpunkte	n/m (%)⁽¹⁾	n/m (%)⁽¹⁾
Zyklus 36	12/16 (75,0)	2/3 (66,7)
Zyklus 37	14/14 (100,0)	2/3 (66,7)
Zyklus 38	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Zyklus 39	8/11 (72,7)	3/3 (100,0)
Zyklus 40	11/11 (100,0)	3/3 (100,0)
Zyklus 41	9/10 (90,0)	0/2
Zyklus 42	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Zyklus 43	5/5 (100,0)	0/0
Zyklus 44	3/5 (60,0)	0/0
Zyklus 45	5/5 (100,0)	0/0
Zyklus 46	3/3 (100,0)	0/0
Zyklus 47	1/1 (100,0)	0/0
Zyklus 48	1/1 (100,0)	0/0
Zyklus 49	1/1 (100,0)	0/0

EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

(1) n = Anzahl der Patienten, die mind. eine Skala des EORTC QLQ-LC13 ausgefüllt haben; m = Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch unter Behandlung waren. Der EORTC QLQ-LC13 wurde nur für Patienten erhoben, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden.

(2) Letzter verfügbarer Wert vor erster Repotrectinib-Dosis.

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EORTC QLQ-LC13 in TRIDENT-1 lag für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten bei allen Erhebungszeitpunkten, bei denen noch wenigstens 10 Patienten unter Behandlung waren, bis auf wenige Ausnahmen bei über 70 % (Tabelle 4-63).

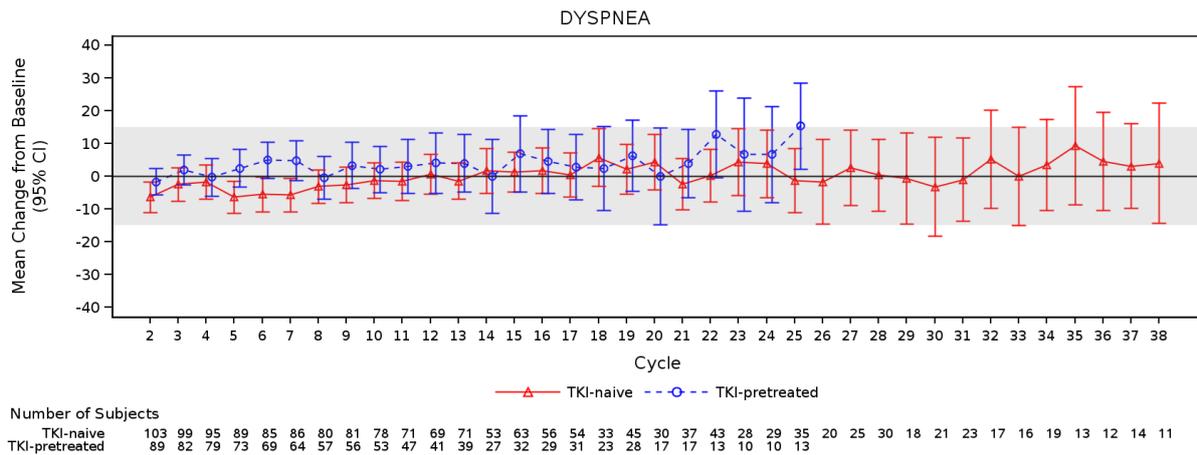


Abbildung 15: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Dyspnoe (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

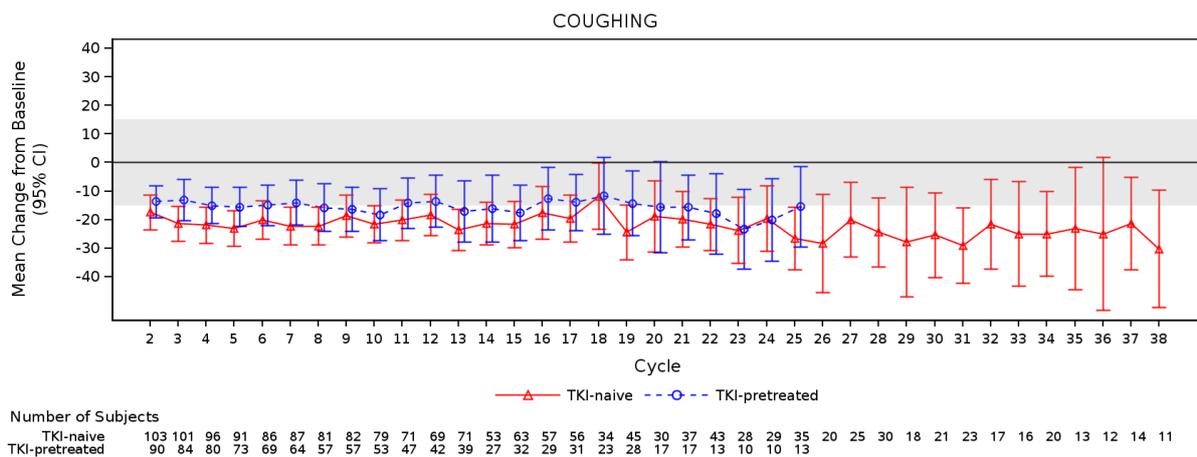


Abbildung 16: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Husten (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

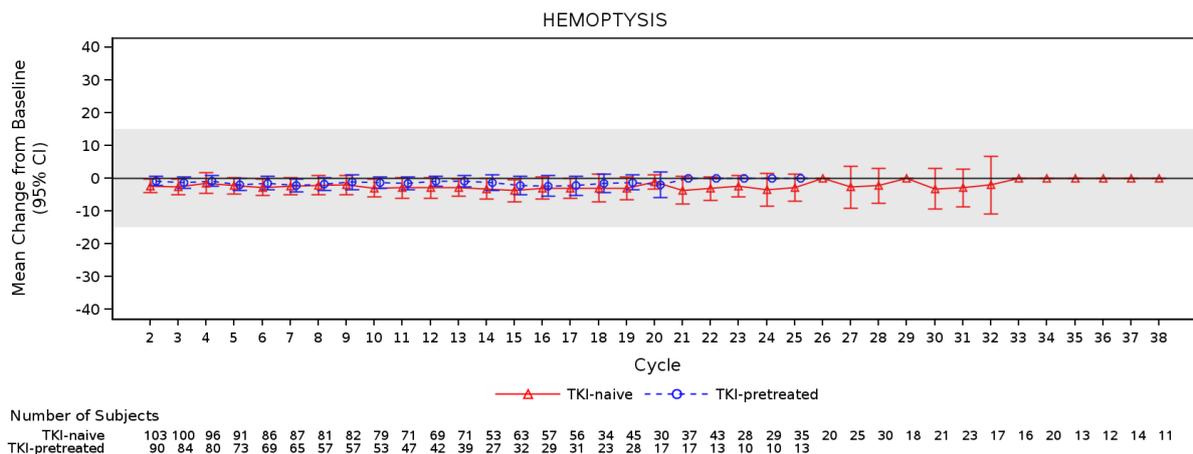


Abbildung 17: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Bluthusten (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

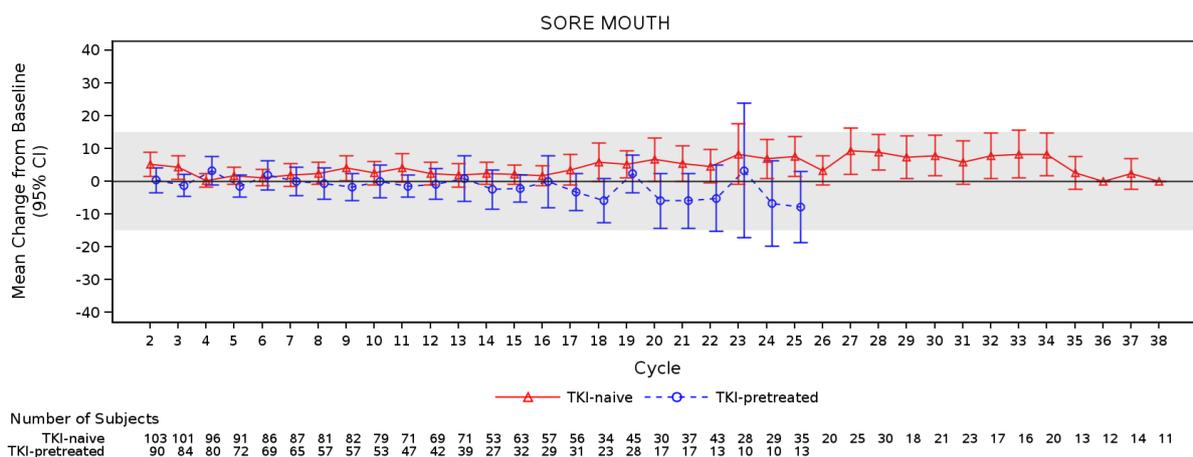


Abbildung 18: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Wunden Mund (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

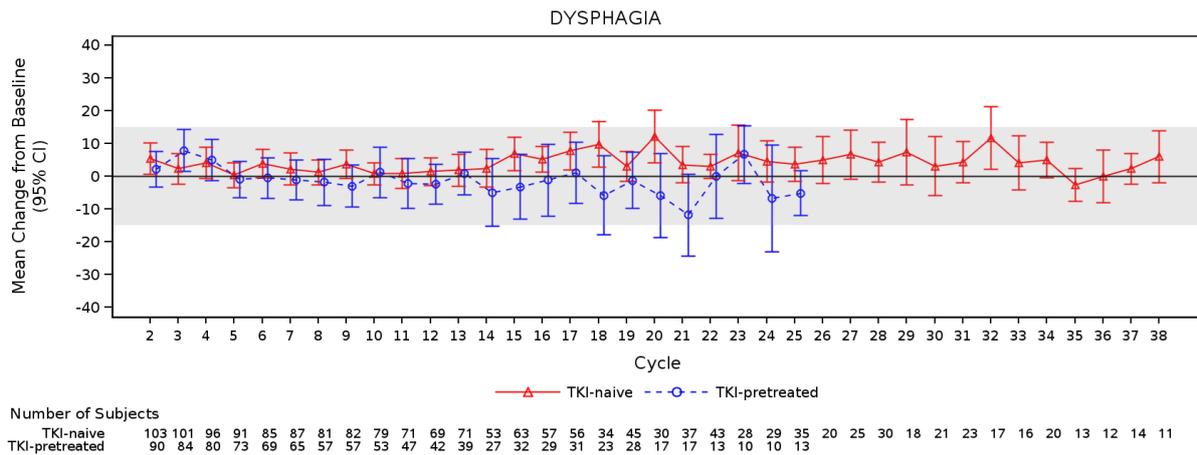


Abbildung 19: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Dysphagie (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

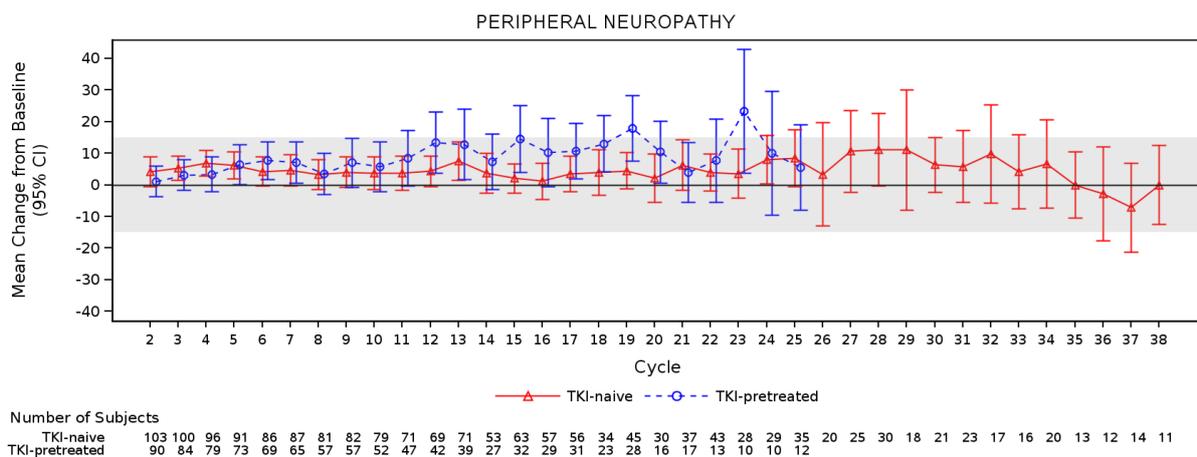


Abbildung 20: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Periphere Neuropathie (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

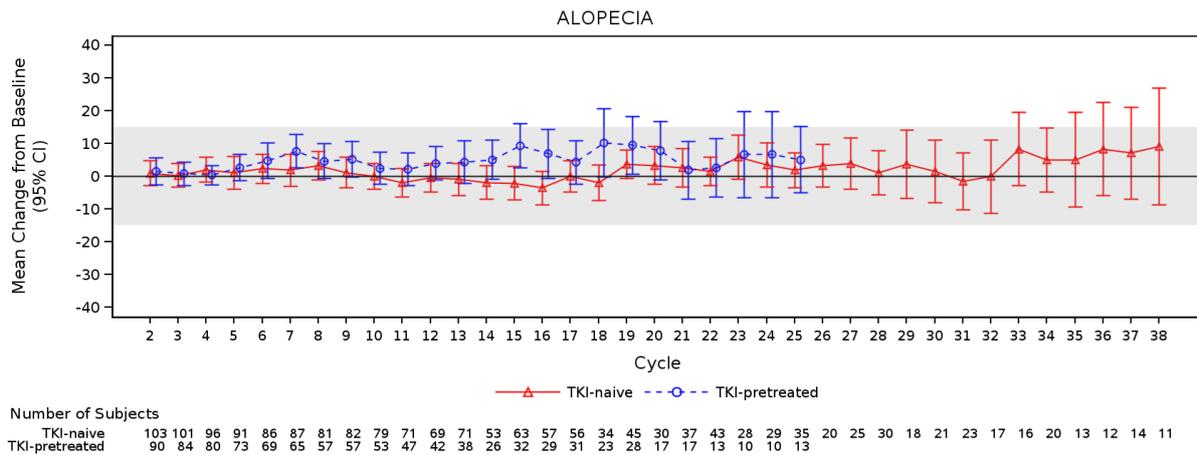


Abbildung 21: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Alopezie (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

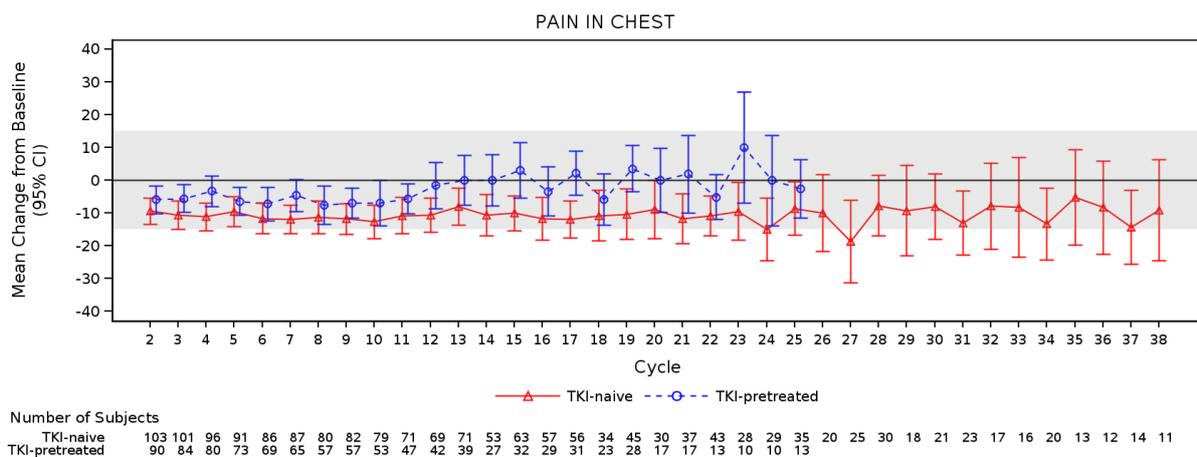


Abbildung 22: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Brustschmerzen (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)

Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

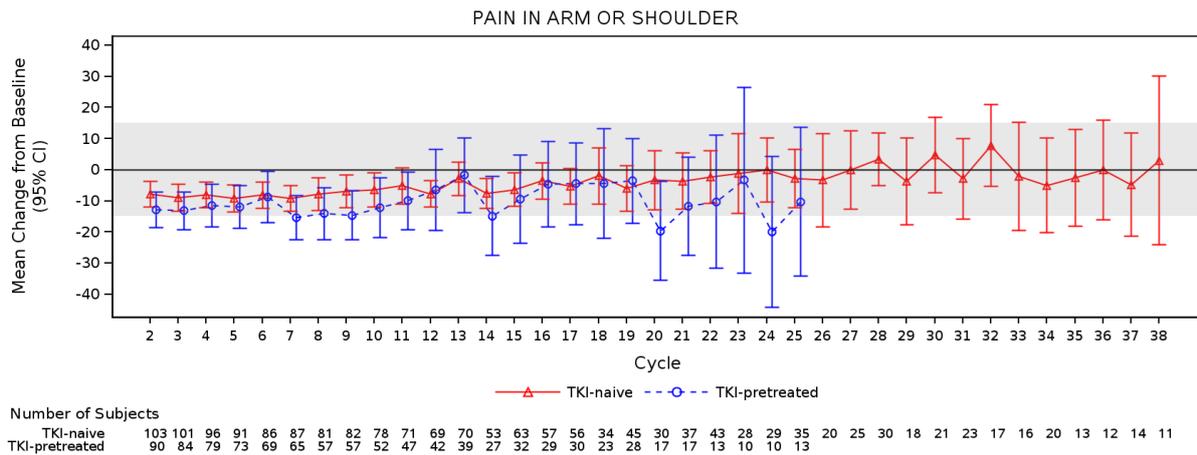


Abbildung 23: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Schmerzen in Arm/Schulter (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

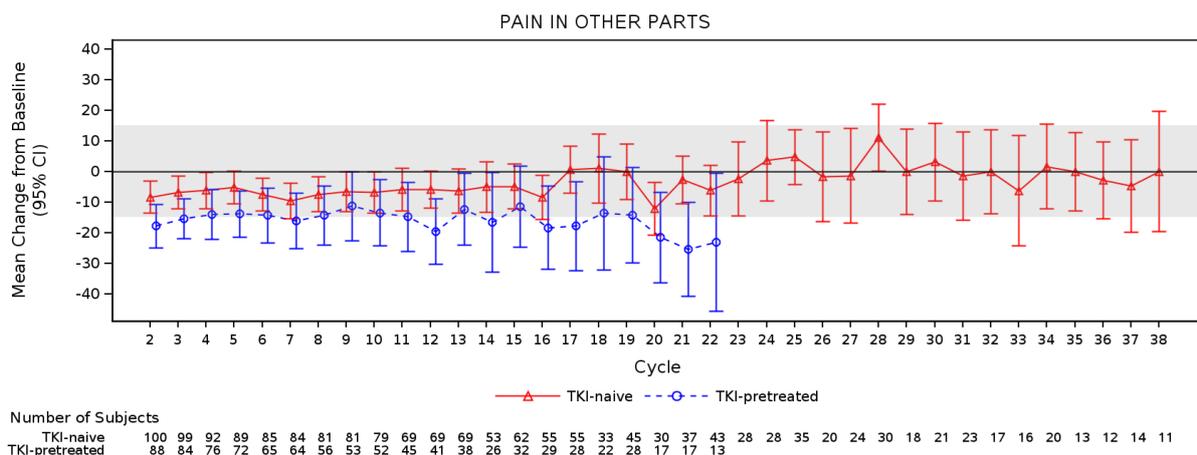


Abbildung 24: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Sonstige Schmerzen (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine schlechtere Symptomatik.

In beiden Patientenpopulationen verbesserte sich in der Studie TRIDENT-1 unter Repotrectinib ihr Husten gemäß EORTC QLQ-LC13. Für TKI-vorbehandelte Patienten verbesserten sich zudem ihre sonstigen Schmerzen gemäß EORTC QLQ-LC13. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik insgesamt stabil (siehe Abbildung 15 bis Abbildung 24).

4.3.2.3.6 Endpunkt Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
TRIDENT-1	<p>Der patientenberichtete EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patienten [30–32]. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, welche auf die folgenden 15 Skalen verteilt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und 6 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) ▪ 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) ▪ 1 Skala zu globalem Gesundheitszustand/Lebensqualität (nachfolgend globaler Gesundheitszustand). <p>Die Skalen mit Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Globaler Gesundheitszustand (2 Fragen) ▪ Körperliche Funktion (5 Fragen) ▪ Rollenfunktion (2 Fragen) ▪ Emotionale Funktion (4 Fragen) ▪ Kognitive Funktion (2 Fragen) ▪ Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. Die mittleren Veränderungen der einzelnen Skalen gegenüber Baseline (inkl. 95 %-KI) wurden anhand eines Liniendiagramms grafisch dargestellt.</p> <p>Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), wobei alle Analysen auf die Patienten beschränkt wurden, die als Teil der Phase II in die Studie rekrutiert wurden.</p> <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deskription der einzelnen Skalen sowie deren Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Anhang 4-G).
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; SAF = Safety Set</p>	

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	nein	nein	ja	ja
ITT = Intention to treat				

Die Studie TRIDENT-1 hat ein offenes Studiendesign. In die Analyse des Endpunkts konnten basierend auf den Rücklaufquoten des Fragebogens und der ausschließlichen Erhebung in Phase II beim Großteil der Erhebungszeitpunkte mehr als 5 % der Patienten der SAF-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-60 dargestellt.

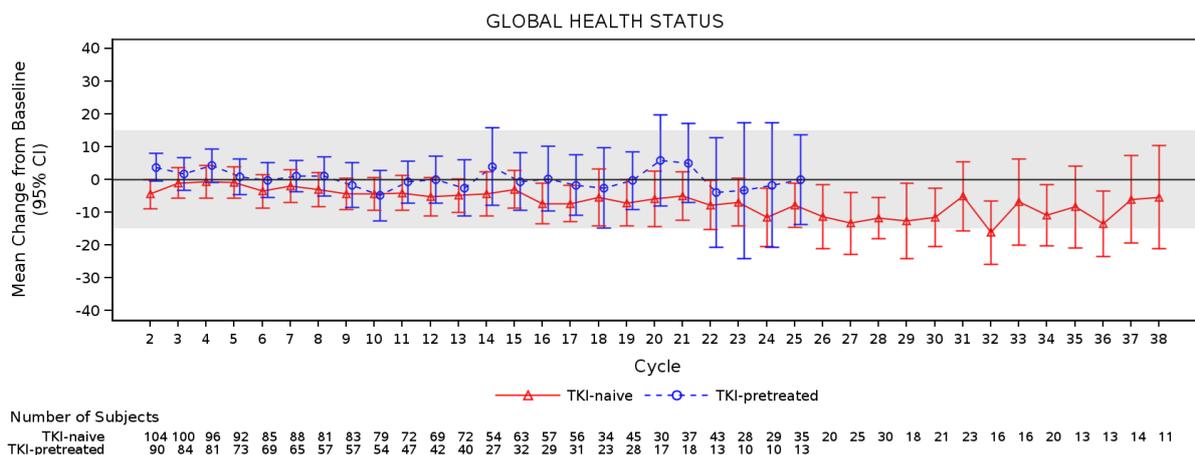


Abbildung 25: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Globaler Gesundheitszustand (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt) Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine bessere Lebensqualität.

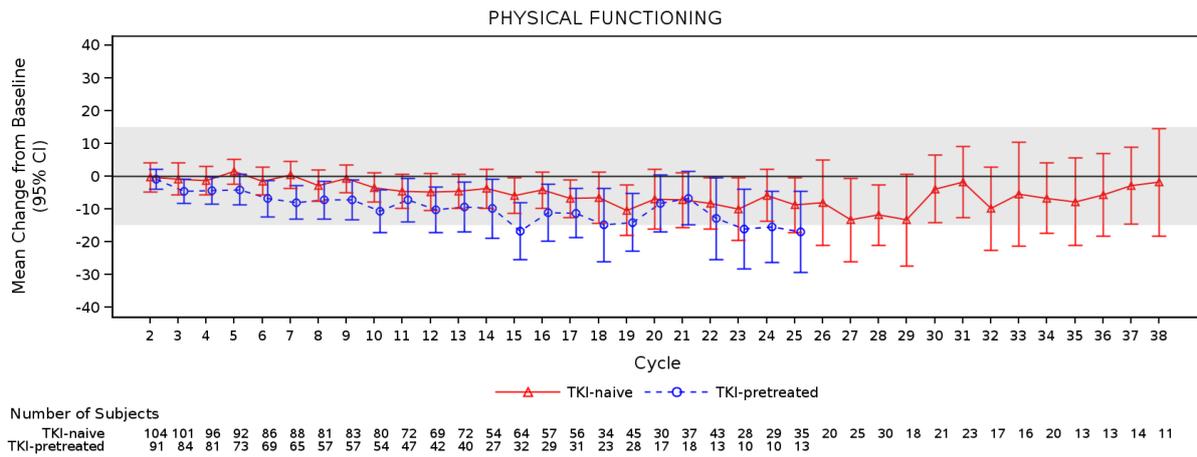


Abbildung 26: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Körperliche Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine bessere Lebensqualität.

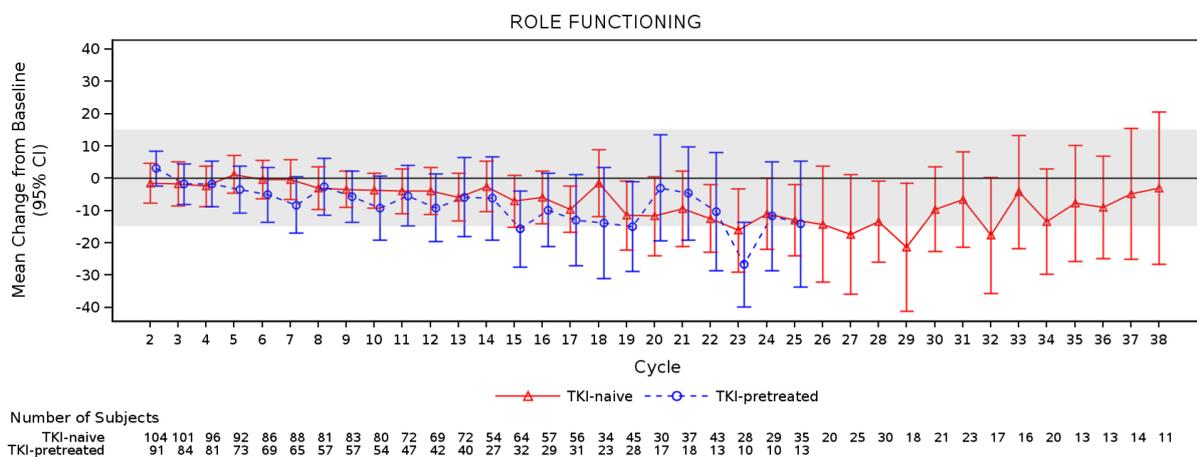


Abbildung 27: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Rollenfunktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine bessere Lebensqualität.

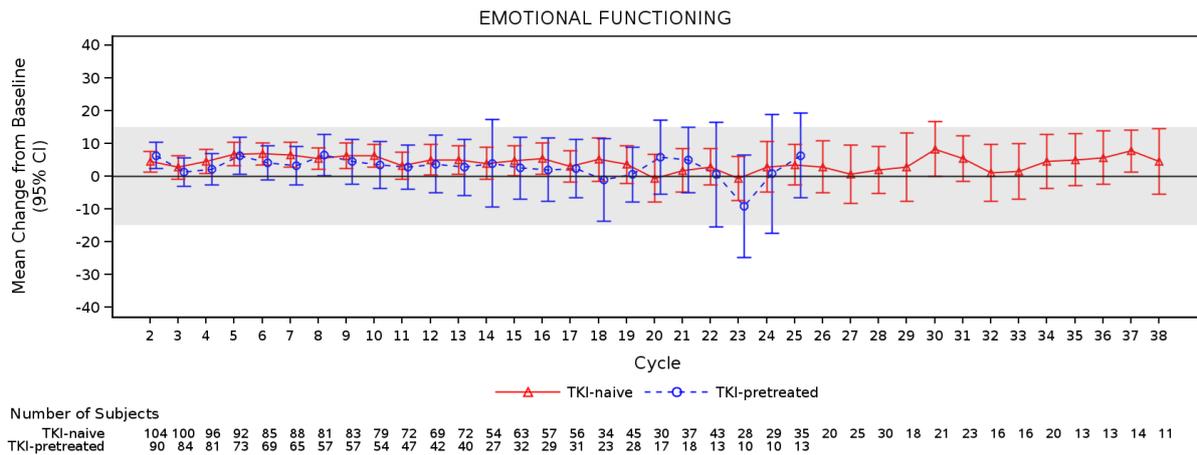


Abbildung 28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Emotionale Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine bessere Lebensqualität.

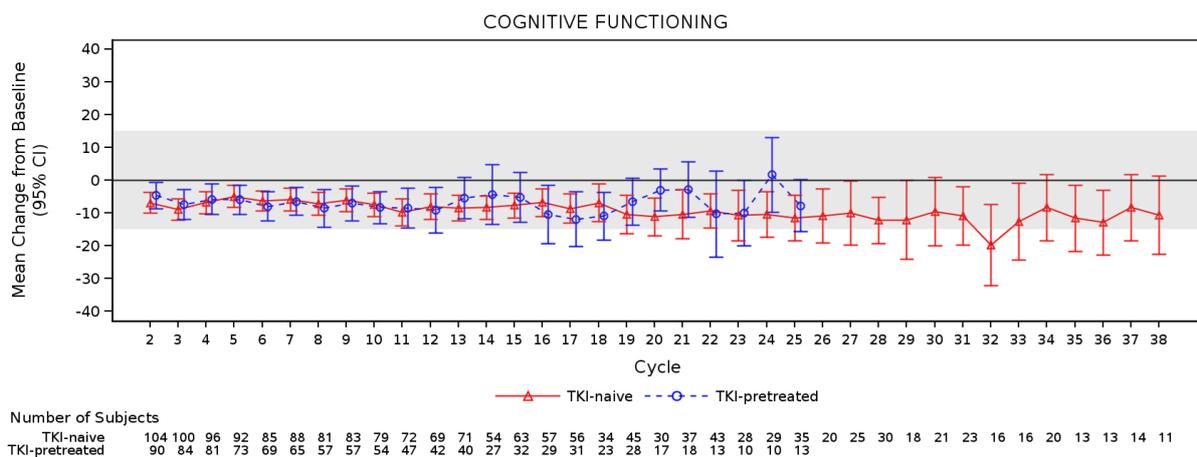


Abbildung 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Kognitive Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine bessere Lebensqualität.

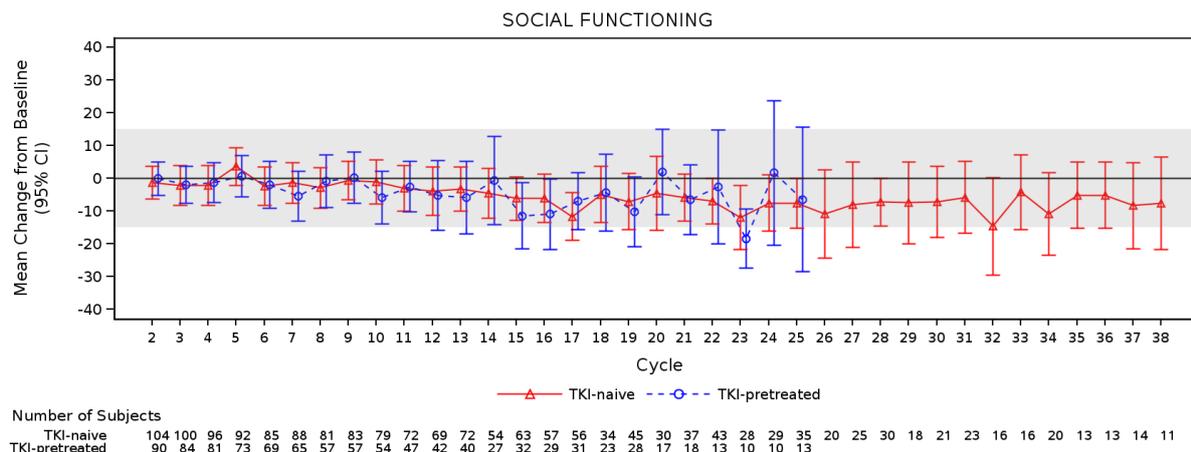


Abbildung 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie TRIDENT-1 – Liniendiagramm der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der Skala Soziale Funktion (stratifiziert nach TKI-naiv und TKI-vorbehandelt)
Eine positive Änderung (im Vergleich zu Baseline) bedeutet eine bessere Lebensqualität.

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 sowohl bei den TKI-naiven Patienten als auch bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abbildung 25 bis Abbildung 30).

4.3.2.3.3.7 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
TRIDENT-1	<p>Die Darstellung der Verträglichkeit von Repotrectinib umfasst alle unerwünschten Ereignisse (UE), die ab Beginn der Behandlung bis einschließlich 28 Tage nach letzter Gabe auftraten (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche UE ▪ Schwere UE (UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE) ▪ Schwerwiegende UE (SUE) ▪ Zum Therapieabbruch führende UE <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE, Version 4.03, NCI klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 25.0. Das Verträglichkeitsprofil von Repotrectinib wird anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Für die Auswertung wurde die SAF-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Weitere Analysen (Anhang 4-G)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE von speziellem Interesse (UESI)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ UE auf SOC/PT-Ebene
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = Preferred Terms nach MedDRA; SAF = Safety Set; SOC = System Organ Class nach MedDRA; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; UESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TRIDENT-1	nein	ja	ja	nein
ITT = Intention to treat				

Die Studie TRIDENT-1 hat ein offenes Studiendesign. Der Einfluss der fehlenden Verblindung ist in Anhang 4-F beschrieben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da in die Analyse des Endpunkts alle Patienten der SAF-Population einbezogen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ein Faktor, der das Verzerrungspotenzial beeinflussen kann, ist die Berücksichtigung von Laborwertveränderungen Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz, die in der Gesamtrate jeglicher UE enthalten sein können. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die Studie TRIDENT-1 aufgrund ihres nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht angezeigt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit in der Studie TRIDENT-1 – UE-Hauptkategorien (SAF)

	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
UE ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Jegliche UE	116 (100,0)	104 (98,1)
Schwere UE	74 (63,8)	51 (48,1)
Schwerwiegende UE	51 (44,0)	37 (34,9)
Zum Therapieabbruch führende UE	17 (14,7)	12 (11,3)

	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
UE⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; UE = Unerwünschtes Ereignis		
(1) Umfasst alle unerwünschten Ereignisse (UE), die ab Beginn der Behandlung mit Repotrectinib bis einschließlich 28 Tage nach letzter Dosis mit Repotrectinib auftraten.		

Bei 63,8 % der TKI-naiven Patienten und bei 48,1 % der TKI-vorbehandelten Patienten trat mindestens ein schweres UE auf. Mindestens ein SUE erlitten 44,0 % der TKI-naiven Patienten und 34,9 % der TKI-vorbehandelten Patienten. 14,7 % der TKI-naiven und 11,3 % der TKI-vorbehandelten Patienten brachen die Therapie aufgrund eines UE ab.

Die Verträglichkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen gemäß BICR war vergleichbar zu derjenigen in der jeweiligen Gesamtpopulation (siehe separater Anhang 4-G).

Weitere Analysen: UE von speziellem Interesse (UESI) und UE auf SOC/PT-Ebene

Die UESI sowie UE auf SOC/PT-Ebene (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

UE von speziellem Interesse (UESI)

Die Auswahl der UE von speziellem Interesse (UESI) basiert auf der erwarteten pharmakologischen Wirkung in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus, Klasseneffekten ähnlicher Wirkstoffe und bereits beobachteter Toxizität in klinischen Studien. Erwartungsgemäß trat bei fast allen Patienten mindestens ein UE von speziellem Interesse (UESI) unter Repotrectinib auf. Die am häufigsten aufgetretenen UE von speziellem Interesse (UESI) waren unspezifische Störungen des ZNS, welche charakteristisch für die Hemmung von NTRK bzw. ROS1 sind. Bei den meisten Patienten waren die auftretenden UE von speziellem Interesse (UESI) vom Grad 1 oder Grad 2. Schwerwiegende UE von speziellem Interesse (UESI) traten bei weniger als 10 % der Patienten auf.

UE auf SOC/PT-Ebene

Die auftretenden UE auf SOC/PT-Ebene sind im Einklang mit dem Wirkmechanismus der Therapie und spiegeln das spezifische Nebenwirkungsspektrum von NTRK- bzw. ROS1-TKI wider. Wie für den Wirkmechanismus von NTRK- bzw. ROS1-TKI zu erwarten, traten auf SOC-Ebene UE am häufigsten in den Kategorien Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

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.

Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5. Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Studie TRIDENT-1 sind in Anhang 4-G dargestellt. Sie deuten darauf hin, dass Repotrectinib auch bei Patientenpopulationen mit ungünstigen prognostischen Faktoren wie z.B. Patienten mit Hirnmetastasen eine wirksame und sichere Therapieoption darstellt und somit das Potenzial hat, den therapeutischen Bedarf bei diesen Patientenpopulationen zu adressieren.

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 TRIDENT-1

- Studienbericht [44]
- Studienregistereinträge [39–43]
- Publikation [8]
- Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (siehe Abschnitt 4.3.2.3 sowie separater Anhang 4-G)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe und Studienqualität

Da keine RCT vorliegen, erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der nicht-vergleichenden klinischen Zulassungsstudie TRIDENT-1. Nach § 11 des 2. Kapitels der VerfO des G-BA werden nicht-vergleichende Studien der Evidenzstufe IV zugeordnet. Allgemein ist für Studien ohne Kontrollarm ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen. Bei der Bewertung der Aussagekraft der vorliegenden Nachweise sind jedoch die Besonderheiten des Anwendungsgebiets von Repotrectinib zu berücksichtigen:

- Die EMA erteilte Repotrectinib die Zulassung für Europa auf Grundlage der Evidenz aus der nicht-vergleichenden Phase-I/II-Studie TRIDENT-1. Die EMA betrachtet das Studien-Design für das zugelassene Anwendungsgebiet als angemessen [10].

- Gemäß § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen [27]. Vor diesem Hintergrund hat die Zulassungsstudie TRIDENT-1 eine besondere Bedeutung.

Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet stellt die im vorliegenden Dossier präsentierte Evidenz auf Basis der nicht-vergleichenden Studie TRIDENT-1 unter Berücksichtigung des im Abschnitt 4.4.2 ergänzend dargestellten indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib für die TKI-naive Patientenpopulation aus Sicht von BMS die best-verfügbare Evidenz dar.

Validität der Endpunkte

Bei den in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkten handelt es sich um etablierte, validierte, patientenrelevante Endpunkte, die nach standardisierten Kriterien erhoben und bewertet wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein sogenannter „harter“ klinischer Endpunkt, der objektiv erhoben wird. Die etablierten Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben (PFS) werden mittels eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR) gemäß den standardisierten RECIST-Kriterien erhoben. Die Kodierung der UE erfolgt gemäß MedDRA und die Einstufung des Schweregrads der UE wird standardisiert nach den CTCAE-Kriterien vorgenommen. Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten hingegen können aufgrund ihrer subjektiven Erhebung und dem Vorliegen fehlender Werte potenziell verzerrt sein.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Westeuropa, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 52 % der eingeschlossenen Patienten mit ROS1-positivem NSCLC). Rund 39 % der Patienten der beiden hier relevanten Patientengruppen zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (siehe Tabelle 4-39).

Fazit

Insgesamt ist die vorliegende Datenbasis abhängig von den Ergebnissen aus Sicht von BMS geeignet, einen Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit „**Anhaltspunkt**“ abzuleiten.

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.

Das fortgeschrittene NSCLC ist mit einer schlechten 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert [47]. Insbesondere das Vorliegen einer ROS1-Mutation ist dabei ein Indikator für eine aggressive Erkrankung mit schlechter Prognose [48]. Zudem entwickeln Patienten mit ROS1-positivem NSCLC im Verlauf ihrer Erkrankung häufig Hirnmetastasen, welche die Prognose weiter verschlechtern [7, 49].

Bei TKI-naiven Patienten ist gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie die Behandlung mit einem ROS1-TKI (Crizotinib oder Entrectinib) indiziert. Jedoch erwerben bis zu 50 % der Patienten eine Resistenzmutation (wie beispielweise die Solvent-Front-Mutationen G2032R oder D2033N) auf diese ROS1-TKI der ersten Generation [50, 51], was zum Versagen der Therapie und in der Folge zum Progress der Erkrankung führt [52].

Für TKI-vorbehandelte Patienten standen bislang keine zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen zur Verfügung. Ist keine zielgerichtete Therapie mehr möglich, so empfiehlt die S3-Leitlinie eine Behandlung entsprechend der Erstlinientherapie bei Wildtyp (d.h. ohne therapierbare Treibermutationen), d.h. v.a. platinbasierte Chemotherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder eine Kombination dieser Substanzklassen (Immunchemotherapie) [9, 53]. Jedoch liegt diesen Empfehlungen keine Evidenz bei ROS1-TKI-vorbehandelten Patienten zu Grunde [9, 53].

Somit besteht bei TKI-naiven und TKI-vorbehandelten Patienten ein hoher Bedarf an Arzneimitteln, die bei guter Verträglichkeit das Gesamtüberleben verlängern und das (intrakranielle) Tumorwachstum reduzieren sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen. Weiterhin gehört es zu den zentralen Therapiezielen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhalten, z.B. durch Stabilisierung der belastenden

Begleitsymptome. Darüber hinaus sollen die Arzneimittel das Risiko für Resistenzmutationen verringern und auch nach Therapieversagen eines ROS1-TKI der ersten Generation, z.B. aufgrund von erworbenen Resistenzmutationen, gut wirksam und gleichzeitig gut verträglich sein.

Mit Repotrectinib wurde erstmals ein ROS1-TKI der zweiten Generation zugelassen. Als TKI der zweiten Generation weist Repotrectinib aufgrund seiner kompakten Struktur (siehe Modul 2) ein geringes Potenzial zur Resistenzbildung auf [54, 55] und überwindet die Resistenzmechanismen, die unter Behandlung mit TKI der ersten Generation auftreten können.

Bei TKI-naiven Patienten traten unter Repotrectinib keine neuen Resistenzmutationen auf [8].

Auch bei TKI-vorbehandelten Patienten mit Resistenzmutationen wie G2032R zeigt Repotrectinib eine sehr gute Wirksamkeit: Objektive Ansprechrate (ORR) von 59 %, mediane Dauer des Ansprechens (DOR) von 7,6 Monaten und mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 9,2 Monaten [8]. Dies findet sich auch in der S3-Leitlinie wieder: Sie stuft Repotrectinib als wirksame Substanz bei G2032R-positiven, Crizotinib-resistenten Fällen ein [9]. Gleichzeitig kam es bei nur 6 von 43 TKI-vorbehandelten Patienten unter Repotrectinib zur Entstehung neuer Resistenzmutationen, wobei hier ein möglicher Einfluss der Vorbehandlung mit einem anderen TKI zu berücksichtigen ist [8].

Repotrectinib führt zu einem langanhaltenden, tiefen Ansprechen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Dies gilt auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Sowohl für TKI-naive als auch TKI-vorbehandelte Patienten kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern. Weiter stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Repotrectinib stellt für ROS1-TKI-naive Patienten eine verbesserte Therapieoption und für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten die erste zugelassene zielgerichtete und wirksame Therapieoption dar. Somit kann Repotrectinib den therapeutischen Bedarf bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC – auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen und On-Target-Resistenzmutationen – decken. Bemerkenswert in diesem Kontext ist die bereits erfolgte Aufnahme von Repotrectinib als Therapieempfehlung in nationale und internationale Leitlinien (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.2).

Die medizinische Wirksamkeit und Sicherheit von Repotrectinib ist mit der Zulassung belegt [1, 10]. Die Bewertung des Zusatznutzens von Repotrectinib für ROS1-TKI-naive sowie für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC erfolgt anhand der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie TRIDENT-1 (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3). Diese sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4-69 zusammengefasst.

Tabelle 4-69: Bewertungsrelevante Ergebnisse der Studie TRIDENT-1 für die Ableitung des Zusatznutzens von Repotrectinib für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)		
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)	44,42 (37,32; N.A.)	25,13 (17,77; N.A.)
24-Monats-Überlebensrate in % (95 %-KI)	72 (63; 82)	52 (41; 64)
Morbidität		
Tumoransprechen⁽¹⁾		
Objektive Ansprechrate (ORR) in % (95 %-KI)	75,7 (66,8; 83,2)	49,1 (39,2; 59,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten (95 %-KI)	33,61 (25,46; N.A.)	14,75 (7,56; 23,33)
Intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) in % (95 %-KI)	84,6 (54,6; 98,1)	43,5 (23,2; 65,5)
Mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR) in Monaten (95 %-KI)	27,83 (22,54; N.A.)	18,43 (17,54; N.A.)
Progressionsfreies Überleben (PFS)⁽¹⁾		
Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	27,40 (19,55; 37,32)	9,23 (7,29; 11,01)
24-Monats-PFS in % (95 %-KI)	54 (43; 64)	24 (14; 34)
Medianes intrakranielles progressionsfreies Überleben (IC- PFS) in Monaten (95 %-KI)	29,63 (24,71; N.A.)	6,34 (3,45; 19,35)
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen ausgenommen Obstipation: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Husten: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung	Husten, sonstige Schmerzen: Verbesserung; Übrige Skalen: Stabilisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30		
Änderung gegenüber Studienbeginn über die Zeit	Alle Skalen: Stabilisierung	Alle Skalen: Stabilisierung

Endpunkt	TKI-naive Patienten (N = 116)	TKI-vorbehandelte Patienten (N = 106)
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>		
Jegliche UE, n (%)	116 (100,0)	104 (98,1)
Schwere UE, n (%)	74 (63,8)	51 (48,1)
Schwerwiegende UE, n (%)	51 (44,0)	37 (34,9)
Zum Therapieabbruch führende UE, n (%)	17 (14,7)	12 (11,3)
<p>DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; FAS = Full Analysis Set; IC-DOR = Intrakranielle Dauer des Ansprechens (Intracranial Duration of Response); IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrates (Intracranial Objective Response Rate); IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); KI = Konfidenzintervall; N.A. = Nicht erreicht; ORR = Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Berechnet auf der FAS-Population (N = 115 bzw. N = 106)</p>		

Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-naive Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Zum Vergleich gegenüber der ZVT Crizotinib wird ein MAIC für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben herangezogen (siehe Tabelle 4-70). Dazu wurden fünf verfügbare klinische Studien zur Behandlung von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib gepoolt betrachtet (PROFILE 1001, OO-1201, Kohorte A von METROS, EUCROSS und ROS1-Population in AcSé; nachfolgend POMEA) [2–4]. Basierend auf dem Datenschnitt vom 15. Oktober 2023 wurden die patientenindividuellen Daten des Efficacy Analysis Set der TRIDENT-1 gemäß Studien-SAP verwendet [5], wobei die Behandlung bis zum 15. Oktober 2021 gestartet haben musste. Die Patientencharakteristika und Ergebnisse dieser Population sind weitgehend vergleichbar mit den bewertungsrelevanten Populationen SAF und FAS. Für weitere Details wird auf den entsprechenden Bericht sowie die zugehörige Publikation verwiesen [2, 4].

Tabelle 4-70: Ergebnisse des naiven Vergleichs und MAIC zwischen Repotrectinib und Crizotinib für TKI-naive Patienten basierend auf TRIDENT-1 und POMEA

Endpunkt	Crizotinib in POMEA ⁽¹⁾ (N = 273)	Naiver Vergleich (Repotrectinib vs. Crizotinib)	MAIC (Repotrectinib vs. Crizotinib) ⁽²⁾
Mortalität			
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>	Medianes OS in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽³⁾	
	37,1 (30,5; 51,9)	0,64 (0,41; 1,00)	0,58 (0,36; 0,92)

Endpunkt	Crizotinib in POMEA ⁽¹⁾ (N = 273)	Naiver Vergleich (Repotrectinib vs. Crizotinib)	MAIC (Repotrectinib vs. Crizotinib) ⁽²⁾
Morbidität			
<i>Tumorsprechen</i>			
<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>	ORR (95 %-KI) ⁽⁴⁾	OR (95 %-KI)	
	71 (65; 76)	1,56 (0,83; 2,91)	1,48 (0,76; 2,87)
<i>Dauer des Ansprechens (DOR)</i>	Mediane DOR in Monaten (95 %-KI)	N.A.	
	19,0 (8,3; N.A.) – 24,7 (15,2; 45,3) ⁽⁵⁾		
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>	Medianes PFS in Monaten (95 %-KI)	HR (95 %-KI) ⁽³⁾	
	14,6 (12,8; 18,5)	0,50 (0,34; 0,74)	0,44 (0,29; 0,67)
<p>CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MAIC = Matching-Adjusted Indirect Comparison; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); OR = Odds Ratio; ORR = Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); ROS1 = c-Ros Onkogen 1; vs. = Versus</p> <p>(1) Gepoolte Analyse der Studien PROFILE 1001, OO-1201, METROS, EUCROSS, AcSé zur Behandlung von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC mit Crizotinib [2, 4] (2) Gemäß MAIC-Hauptanalyse [2]. (3) Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind im separaten Anhang 4-G zu finden. (4) Objektive Ansprechrates (ORR) ermittelt aus kompletten (CR) und partiellem Ansprechen (PR). (5) Für die Studie AcSé lagen keine Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens vor; daher wird für die Dauer des Ansprechens die Spanne der Studien EUCROSS, PROFILE 1001, OO-1201 und METROS dargestellt.</p>			

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 44,42 Monate (95 %-KI: 37,32; N.A.), und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 72 % (95 %-KI: 63 %; 82 %) (Tabelle 4-69). Damit war die mediane Überlebenszeit unter Repotrectinib länger als unter Crizotinib mit 37,1 Monaten (95 %-KI: 30,5; 51,9) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 4-70).

Der naive Vergleich gemäß Tabelle 4-70 zeigte einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (HR (95 %-KI): 0,64 (0,41; 1,00)). Der dazugehörige MAIC zeigte einen signifikanten Effekt (HR (95 %-KI): 0,58 (0,36; 0,92)).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 27,40 Monate (95 %-KI: 19,55; 37,32), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 54 % (95 %-KI: 43 %; 64 %) (Tabelle 4-69). Damit war die mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Repotrectinib deutlich länger als unter Crizotinib mit 14,6 Monaten (95 %-KI: 12,8; 18,5) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 4-70).

Sowohl beim naiven Vergleich gemäß Tabelle 4-70 als auch beim MAIC zeigte sich im progressionsfreien Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (HR (95 %-KI) = 0,50 (0,34; 0,74) bzw. 0,44 (0,29; 0,67)).

Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So betrug die **objektive Ansprechrate (ORR)** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 75,7 % (95 %-KI: 66,8 %; 83,2 %) (Tabelle 4-69). Damit war die ORR unter Repotrectinib höher als unter Crizotinib mit 71 % (95 %-KI: 65, %; 76 %) in der gepoolten POMEA-Population (Tabelle 4-70).

Sowohl beim naiven Vergleich gemäß Tabelle 4-70 als auch beim MAIC zeigte sich in der objektiven Ansprechrate ein numerischer Vorteil von Repotrectinib gegenüber Crizotinib (OR (95 %-KI) = 1,56 (0,83; 2,91) bzw. 1,48 (0,76; 2,87)).

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) unter Repotrectinib betrug 33,61 Monate (95 %-KI: 25,46; N.A.) (Tabelle 4-69), was eine deutliche Verbesserung gegenüber Crizotinib darstellt (Tabelle 4-70).

Auch bei Vorliegen von **Hirnmetastasen** zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit. Das mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS) betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten 29,63 Monate (95 %-KI: 24,71; N.A.), die intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR) betrug 84,6 % (95 %-KI: 54,6 %; 98,1 %), und die mediane **Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 27,83 Monate (95 %-KI: 22,54; N.A.) (Tabelle 4-69). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 24-Monatsrate: 86 % [6]. Hingegen weist Crizotinib eine begrenzte Fähigkeit auf, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies geht in der Regel mit einer hohen Inzidenz neuer Hirnmetastasen während der Behandlung einher [7].

Symptomatik

Für TKI-naive Patienten blieb die Symptomatik in TRIDENT-1 unter Repotrectinib bei allen Skalen des EORTC QLQ-C30 ausgenommen Obstipation insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Weiter verbesserte sich unter Repotrectinib der Husten gemäß EORTC QLQ-LC13 über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik der TKI-naiven Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-naiven Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Verträglichkeit

Der Anteil der TKI-naiven Patienten mit UE unter Repotrectinib in TRIDENT-1 war wie folgt: schwere UE 63,8 %, schwerwiegende UE 44,0 % und zum Therapieabbruch führende UE 14,7 % (Tabelle 4-69). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des ZNS sind auch bei anderen ROS1-TKI als UE bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar [1, 8]. Dies wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“ [9].

Fazit

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-naiven Population ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Darüber hinaus weist die im Dossier beschriebene Evidenz darauf hin, dass Repotrectinib gegenüber der ZVT Crizotinib

- mit einer mindestens vergleichbaren Ansprechrate einhergeht,
- das Risiko für Resistenzmutationen deutlich reduziert,
- das intrakranielle Wirksamkeitsprofil bedeutsam verbessert, sowie
- das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben signifikant, und die Dauer des Ansprechens deutlich verlängert.

Insgesamt zeigt Repotrectinib auf Basis der vorliegenden, best-verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung sowie der Limitationen von indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator einen Vorteil gegenüber der ZVT Crizotinib. Daher leitet BMS einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Repotrectinib gegenüber der ZVT für die ROS1-TKI-naive Patientengruppe ab.

Zusatznutzen von Repotrectinib für ROS1-TKI-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die **mediane Überlebenszeit** unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 25,13 Monate (95 %-KI: 17,77; N.A.), und die **24-Monats-Überlebensrate** betrug 52 % (95 %-KI: 41 %; 64 %) (Tabelle 4-69).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens

Die **mediane progressionsfreie Überlebenszeit** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 9,23 Monate (95 %-KI: 7,29; 11,01), und die **24-Monats-PFS-Rate** betrug 24 % (95 %-KI: 14 %; 34 %) (Tabelle 4-69).

Das oben beschriebene vorteilhafte progressionsfreie Überleben unter Repotrectinib geht mit einem klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie einher. So sprach fast die Hälfte aller TKI-vorbehandelten Patienten in TRIDENT-1 auf die Therapie mit Repotrectinib an [**objektive Ansprechrate (ORR)** 49,1 % (95 %-KI: 39,2 %; 59,0 %)], und dieses Ansprechen hielt rund 15 Monate lang an [**mediane Dauer des Ansprechens (DOR)** 14,75 Monate (95 %-KI: 7,56; 23,33)] (Tabelle 4-69).

Auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen zeigt Repotrectinib eine gute Wirksamkeit. Das **mediane intrakranielle progressionsfreie Überleben (IC-PFS)** betrug unter Repotrectinib in TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten 6,43 Monate (95 %-KI: 3,45; 19,35), die **intrakranielle objektive Ansprechrate (IC-ORR)** betrug 43,5 % (95 %-KI: 23,2 %; 65,5 %), und die **mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens (IC-DOR)** betrug 18,43 Monate (95 %-KI: 17,54; N.A.) (Tabelle 4-69). Außerdem kann Repotrectinib die Entwicklung neuer Hirnmetastasen auch bei Patienten ohne Hirnmetastasen verhindern bzw. verzögern (IC-PFS-Auswertung bei Patienten ohne Hirnmetastasen: 12-Monatsrate bei TKI-vorbehandelten Patienten: 82 % [8]).

Symptomatik

Die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 blieb bei allen Skalen unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Für TKI-vorbehandelte Patienten verbesserten sich in der Studie TRIDENT-1 unter Repotrectinib ihr Husten und ihre sonstigen Schmerzen gemäß EORTC QLQ-LC13 über die Zeit. Bei den übrigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 blieb die Symptomatik der TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 bei den TKI-vorbehandelten Patienten insgesamt stabil (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Verträglichkeit

Der Anteil der TKI-vorbehandelten Patienten mit UE unter Repotrectinib in TRIDENT-1 war wie folgt: schwere UE 48,1 %, schwerwiegende UE 34,9 % und zum Therapieabbruch führende UE 11,3 % (Tabelle 4-69). Die auch unter Repotrectinib auftretenden unspezifischen Störungen des ZNS sind auch bei anderen ROS1-TKI als UE bekannt. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Repotrectinib gut charakterisiert und beherrschbar [1, 8]. Dieses wird auch in der S3-Leitlinie bestätigt: „Repotrectinib ist insgesamt gut verträglich“ [9]

Ergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten

Die im vorliegenden Dossier gezeigten klinisch bedeutsamen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei den TKI-vorbehandelten Patienten werden unterstützt durch die klinisch bedeutsamen Ergebnisse bei stärker vorbehandelten Patienten, z.B. bei Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI und platinbasierter Chemotherapie bzw. Patienten mit einer Vorbehandlung mit zwei ROS1-TKI (ohne Chemotherapie) [10].

Fazit

Repotrectinib zeigt im Anwendungsgebiet in der TKI-vorbehandelten Population ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Dies gilt auch für Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose (z.B. bei vorliegenden Hirnmetastasen und Resistenzmutationen wie G2032R). Insbesondere ist ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben zu beobachten. Gleichzeitig stabilisiert Repotrectinib die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und verringert das Risiko für Resistenzmutationen. Darüber hinaus weist Repotrectinib gemäß den im Dossier gezeigten Analysen ein bedeutsames intrakranielles Wirksamkeitsprofil auf.

Für Repotrectinib liegen – im Gegensatz zur der vom G-BA festgelegten ZVT in Form von nicht zielgerichteten Therapieoptionen (d.h. platinbasierte Chemotherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder Chemoimmuntherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1.1)) [9, 11–13] – erstmals Ergebnisse für die ROS1-TKI-vorbehandelte Patientenpopulation vor.

Insgesamt zeigt die zielgerichtete Behandlung mit Repotrectinib einen klinisch relevanten Nutzen bei der TKI-vorbehandelten Population. Dennoch **verzichtet BMS auf die formale Ableitung eines Zusatznutzens** auf Basis der bewertungsrelevanten Studie TRIDENT-1.

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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom – TKI-naive Patientengruppe	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
Erwachsene mit fortgeschrittenem ROS1-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom – TKI-vorbehandelte Patientengruppe	Kein Zusatznutzen belegbar
ROS1 = c-Ros Onkogen 1; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor	

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.

Eine Durchführung indirekter Vergleiche auf Basis von RCT war nicht möglich (siehe nachfolgender Abschnitt).

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.

In der durchgeführten Literatur- und Studienregisterrecherche wurden keine RCT oder nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit Ergebnissen zu Repotrectinib gefunden. Aus diesem Grund sind randomisierte Vergleiche und indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter

Studien mit der ZVT nicht möglich. Daher stützt sich die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Repotrectinib auf die nicht-vergleichende Studie TRIDENT-1.

Die Zulassung von Repotrectinib im Rahmen der EU-Marktzulassung stützt sich auf die Evidenz aus der nicht-vergleichenden Studie TRIDENT-1. Daher werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse dieser Studie präsentiert. Aus Sicht von BMS stellen die in diesem Dossier dargestellten Daten die best-verfügbare Evidenz dar (siehe Abschnitt 4.4.1).

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf 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

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.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol Myers Squibb. Fachinformation AUGTYRO[®] 40 mg Hartkapseln / AUGTYRO[®] 160 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025); 2025.
2. Bristol Myers Squibb. Repotrectinib. Non-interventional Study Report for Study CA127-1036. Indirect treatment comparisons of Repotrectinib among patients with ROS1+ NSCLC; Version 3.1; Report Date: 22.10.2024; 2024.
3. Bristol Myers Squibb. Repotrectinib. Non-interventional Study Report for Study CA127-1036. A systematic literature review of efficacy and safety outcomes among patients with ROS1+ locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer; Report Date: 24.11.2023; 2023.

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

4. Wolf J, Goring S, Lee A, Cho BC, Drilon A, Yuan Y et al. Population-Adjusted Indirect Treatment Comparisons of Repotrectinib Among Patients with ROS1+ NSCLC (incl. supplemental information). *Cancers (Basel)* 2025; 17(5):748. doi: 10.3390/cancers17050748.
5. Turning Point Therapeutics, Inc. Integrated Statistical Analysis Plan: Analysis of the Anti-Tumor Activity of Repotrectinib in ROS1-positive Patients with Advanced or Metastatic NSCLC and Safety of Repotrectinib in Patients with Metastatic or Advanced NSCLC or Other Solid Tumors. SAP Version 3.0, Date: 12.12.2022; 2022.
6. Drilon A. Repotrectinib in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve patients with advanced ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC in the phase 1/2 TRIDENT-1 trial: clinical update, treatment beyond progression and subsequent therapies. Poster 386. Poster Discussion Session: Lung Cancer - Non-Small Cell Metastatic at the 2024 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL & Online; 3.6.2024.
7. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13(11):1717–26. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.001.
8. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim S-W, Solomon BJ, Dziadziuszko R et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(2):118–31. doi: 10.1056/NEJMoa2302299.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
10. European Medicines Agency. Assessment Report. Augtyro; International non-proprietary name: repotrectinib; Procedure No. EMEA/H/C/006005/0000 vom 14. November 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/augtyro-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 05.03.2025.
11. Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Alluri K, Freeman-Daily J, Halmos B et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.2. *JCO* 2024; 42(36):e72-e86. doi: 10.1200/JCO-24-02133.
12. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4):339–57. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
13. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2025; 2025.

- Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, aufgerufen am 21.02.2025.
14. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 - September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL; 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf, aufgerufen am 12.03.2025.
 15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017; EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party; 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, aufgerufen am 12.03.2025.
 16. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2(S2):19–21. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
 17. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of Oncology* 2009; 20(3):460–4. doi: 10.1093/annonc/mdn670.
 18. 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* 2007; 17(1):26–32. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00798.x.
 19. 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. *JCO* 2005; 23(13):2946–54. doi: 10.1200/JCO.2005.05.153.
 20. 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. *JCO* 2015; 33(9):1008–14. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0489.
 21. 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. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3(1):30–6. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8b48.
 22. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):149S-160S. doi: 10.1378/chest.07-1358.

23. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *OTT* 2016; 9:1023–8. doi: 10.2147/OTT.S100685.
24. 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):1–8. doi: 10.1186/2191-1991-4-2.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. Berlin; 2010.
26. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6):657–70. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. Stand: März 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, aufgerufen am 10.03.2025.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Pomalidomid vom 17. März 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf, aufgerufen am 26.03.2025.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) Vom 5. Dezember 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf, aufgerufen am 26.03.2025.
30. 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. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
31. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *JCO* 2010; 29(1):89–96. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0107.

32. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer 2000; 36(14):1796–807. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00186-6.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf, aufgerufen am 26.03.2025.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 11.03.2025.
35. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer 1994; 30A(5):635–42. doi: 10.1016/0959-8049(94)90535-5.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie)) vom 3. August 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9698/2023-08-03_AM-RL-XII_Sotorasib_D-913_TrG.pdf, aufgerufen am 26.03.2025.
37. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L et al. Brain metastases. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y.
38. Patchell RA. The management of brain metastases. Cancer Treat Rev 2003; 29(6):533–40. doi: 10.1016/S0305-7372(03)00105-1.
39. clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT03093116); first posted: 2017-03-28; last update posted: 2025-02-07; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116>, aufgerufen am 04.03.2025.
40. ICTRP WHO. 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, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements; Registereintrag ICTRP WHO - EUCTR (EUCTR2016-003616-13-DE); date of registration: 02/10/2019; last updated on 29 July 2024; 2024. Verfügbar

- unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003616-13-DE>, aufgerufen am 10.03.2025.
41. ICTRP WHO. 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, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements; Registereintrag ICTRP WHO - JPRN (JPRN-jRCT2011210009); date of registration: 18/05/2021; last updated on 17 October 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210009>, aufgerufen am 10.03.2025.
 42. ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements TRIDENT-1; Registereintrag: ClinicalTrials.gov - NCT03093116; date of registration: 06/03/2017; last updated on 17 February 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093116>, aufgerufen am 10.03.2025.
 43. EU-CTR. 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, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1); Sponsor's protocol number: TPX-0005-01; Registereintrag EUCTR (EudraCT Nummer: 2016-003616-13); 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003616-13/DE>, aufgerufen am 10.03.2025.
 44. Bristol Myers Squibb. REPOTRECTINIB. Addendum 02 to the Clinical Study Report for Study TPX-0005-01 (CA127-1024) Phase 2. 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, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1); Report Date: 20.09.2024.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) vom 20. Juni 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf, aufgerufen am 10.03.2025.
 46. European Medicines Agency. CHMP day 120 list of questions. AUGTYRO. Procedure No. EMEA/H/C/6005. Date: 25. April 2024; 2024.

47. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival; Diagnosejahr 1998-2020. Erstellungsdatum: 03.01.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf, aufgerufen am 11.02.2022.
48. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *JCO* 2012; 30(8):863–70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
49. Ou S-HI, Zhu VW. CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome. *Lung Cancer* 2019; 130:201–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.02.025.
50. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017. doi: 10.1200/PO.17.00063.
51. Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, Choeurng V, Drilon A, Doebele RC et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. *Molecular oncology* 2022; 16(10):2000–14. doi: 10.1002/1878-0261.13214.
52. D’Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M et al. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11):3293. doi: 10.3390/cancers12113293.
53. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0 – März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf, aufgerufen am 22.04.2025.
54. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent- Front Mutations (incl. supplemental information). *Cancer Discov* 2018; 8(10):1227–36. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0484.
55. Murray BW, Rogers E, Zhai D, Deng W, Chen X, Sprengeler PA et al. Molecular Characteristics of Repotrectinib That Enable Potent Inhibition of TRK Fusion Proteins and Resistant Mutations. *Mol Cancer Ther* 2021; 20(12):2446–56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0632.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	06.03.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Repotrectinib[Supplementary Concept]	17
#2	Repotrectinib[tiab] OR TPX-0005[tiab] OR TPX0005[tiab] OR Ropotrectinib[tiab] OR 1802220-02-5[tiab] OR 08O3FQ4UNP[tiab]	70
#3	#1 OR #2	70

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	06.03.2025	
Zeitsegment	1974 bis 5. März 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp repotrectinib/	327
#2	(repotrectinib or TPX-0005 or TPX0005 or ropotrectinib or 1802220-02-5 or 08O3FQ4UNP).ti,ab.	153
#3	1 or 2	355

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	06.03.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(repotrectinib or TPX-0005 or TPX0005 or Ropotrectinib or "1802220-02-5" OR 08O3FQ4UNP):ti,ab,kw ⁽¹⁾	5
(1) Word variations have been searched.		

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

Es wurden die identischen Suchstrategien wie für die Suche nach RCT verwendet.

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.03.2025
Suchstrategie^a	repotrectinib OR TPX-0005 OR TPX0005 OR Ropotrectinib OR "1802220-02-5" OR 08O3FQ4UNP
Treffer	14
^a : Die Suche wurde über die Eingabeoberfläche „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/expert-search).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.03.2025
Suchstrategie	repotrectinib OR TPX-0005 OR TPX0005 OR Ropotrectinib OR "1802220-02-5" OR 08O3FQ4UNP
Treffer	38 Einträge zu 20 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.03.2025
Suchstrategie^a	repotrectinib OR TPX-0005 OR TPX0005 OR Ropotrectinib OR "1802220-02-5" OR 08O3FQ4UNP
Treffer	2
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

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

Es wurden die identischen Suchstrategien wie für die Suche nach RCT verwendet.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Repotrectinib in Advanced Cancer Patients. NCT05828277 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828277 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Combination with Chemotherapy in Children and Young Adults with Solid Tumor Cancer. NCT05004116 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004116 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements. NCT03093116 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations. NCT04094610 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Subjects With KRAS-Mutant Solid Tumors. NCT05071183 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05071183 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interactions Between Repotrectinib and Metformin, Digoxin, and Rosuvastatin in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT05828303 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828303 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. REPotrectinib in ROS1-positive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Active Brain mEtastasis. NCT06315010 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06315010 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. NCT04772235 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772235 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Phase II Efficacy Study of Repotrectinib in Frail and/or Elderly Patients With ROS1-rearranged Advanced NSCLC. NCT06552234 [Internet].	A6, Publikationstyp nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06552234 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	
010	clinicaltrials.gov. Expanded Access for Repotrectinib. NCT05926232 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05926232 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Drug Levels of Repotrectinib in Healthy Participants and Participants With Moderate and Severe Hepatic Impairment. NCT06352528 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06352528 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Phase II Study of REPotrectinib With or Without Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-positive Human Epidermal Growth Factor 2-negative Metastatic Invasive LObular Carcinoma Who Received a Prior Endocrine Therapy in Combination With Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitor (REPlot Trial). NCT06408168 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06408168 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib Versus Crizotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3). NCT06140836 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140836 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Effect of Voriconazole and Quinidine on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Repotrectinib in Healthy Participants. NCT06493409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06493409 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
ICTRP WHO		
015	ICTRP WHO. Study of Repotrectinib and CYP450 probe Cocktail in Patients with locally advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)-Pretreated ROS1-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). CTIS2024-511030-12-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511030-12-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
016	ICTRP WHO. A phase II study assessing safety and efficacy of REPotrectinib in ROS1-positive non-small cell lung cancer patients with active brain mEtastasis (The REPOSE study). CTIS2023-508112-35-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508112-35-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
017	ICTRP WHO. Phase I Clinical Study to Assess Safety and Efficacy of Repotrectinib Combined with Osimertinib in Patients with Advanced, Metastatic EGFR Mutant NSCLC (TOTEM).. CTIS2023-509776-41-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509776-41-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
018	ICTRP WHO. A Study to Assess the Effect of Voriconazole and Quinidine on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Repotrectinib in Healthy Participants. NCT06493409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06493409 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
019	ICTRP WHO. Phase II Study of REPotrectinib With or Without Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-positive Human Epidermal Growth Factor 2-negative Metastatic Invasive LObular Carcinoma Who Received a Prior Endocrine Therapy in Combination With Cyclin-dependent Kinase 4 and 6	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Inhibitor (REPLOTTrial). NCT06408168 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06408168 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	
020	ICTRP WHO. OPEN-LABEL PHASE II EFFICACY STUDY OF REPOTRECTINIB IN FRAIL (PS =2) AND /OR ELDERLYPATIENTS WITH ROS1-REARRANGED ADVANCED NSCLC. CTIS2023-509073-23-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509073-23-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
021	ICTRP WHO. A Study to Assess the Drug Levels of Repotrectinib in Healthy Participants and Participants With Moderate and Severe Hepatic Impairment. NCT06352528 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06352528 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	ICTRP WHO. REPotrectinib in ROS1-positive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Active Brain mEtastasis. NCT06315010 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06315010 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
023	ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib Versus Crizotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3). NCT06140836 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06140836 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
024	ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib versus Crizotinib in Participants with Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3). CTIS2023-505604-32-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505604-32-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
025	ICTRP WHO. Expanded Access for Repotrectinib. NCT05926232 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05926232 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
026	ICTRP WHO. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Repotrectinib in Advanced Cancer Patients. NCT05828277 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05828277 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
027	ICTRP WHO. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interactions Between Repotrectinib and Metformin, Digoxin, and Rosuvastatin in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT05828303 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05828303 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
028	ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Subjects With KRAS-Mutant Solid Tumors. NCT05071183 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05071183 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
029	ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib in Combination with Chemotherapy in Children and Young Adults with Solid Tumor Cancer. NCT05004116 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05004116 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
030	ICTRP WHO. 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, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements. JPRN-jRCT2011210009 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210009 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	
031	ICTRP WHO. Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. NCT04772235 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04772235 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
032	ICTRP WHO. Phase 1/2 Open Label solid tumour Safety and Tolerability study. EUCTR2016-003616-13-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
033	ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations. NCT04094610 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094610 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
034	ICTRP WHO. A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements. NCT03093116 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093116 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
EU-CTR		
035	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harbor.... 2019-003055-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003055-11 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
036	EU-CTR. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Repotrectinib in Advanced Cancer Patients. NCT05828277 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828277 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Combination with Chemotherapy in Children and Young Adults with Solid Tumor Cancer. NCT05004116 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004116 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations. NCT04094610 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Subjects With KRAS-Mutant Solid Tumors. NCT05071183 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05071183 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interactions Between Repotrectinib and Metformin, Digoxin, and Rosuvastatin in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT05828303 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05828303 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. REPotrectinib in ROS1-positive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Active Brain mEtastasis. NCT06315010 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06315010 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. NCT04772235 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772235 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. Phase II Efficacy Study of Repotrectinib in Frail and/or Elderly Patients With ROS1-rearranged Advanced NSCLC. NCT06552234 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06552234 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
009	clinicaltrials.gov. Expanded Access for Repotrectinib. NCT05926232 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05926232 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Drug Levels of Repotrectinib in Healthy Participants and Participants With Moderate and Severe Hepatic Impairment. NCT06352528 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06352528 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Phase II Study of REPotrectinib With or Without Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-positive Human Epidermal Growth Factor 2-negative Metastatic Invasive LObular Carcinoma Who Received a Prior Endocrine Therapy in Combination With Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitor (REPlot Trial). NCT06408168 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06408168 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. A Study of Repotrectinib Versus Crizotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve	A6, Publikationstyp nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3). NCT06140836 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06140836 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	
013	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Effect of Voriconazole and Quinidine on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Repotrectinib in Healthy Participants. NCT06493409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06493409 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
ICTRP WHO		
014	ICTR WHO. Study of Repotrectinib and CYP450 probe Cocktail in Patients with locally advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)-Pretreated ROS1-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). CTIS2024-511030-12-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511030-12-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
015	ICTR WHO. A phase II study assessing safety and efficacy of REPotrectinib in ROS1-positive non-small cell lung cancer patients with active brain mEtastasis (The REPOSE study). CTIS2023-508112-35-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508112-35-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
016	ICTR WHO. Phase I Clinical Study to Assess Safety and Efficacy of Repotrectinib Combined with Osimertinib in Patients with Advanced, Metastatic EGFR Mutant NSCLC (TOTEM).. CTIS2023-509776-41-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509776-41-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
017	ICTR WHO. A Study to Assess the Effect of Voriconazole and Quinidine on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Repotrectinib in Healthy Participants. NCT06493409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06493409 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
018	ICTR WHO. Phase II Study of REPotrectinib With or Without Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-positive Human Epidermal Growth Factor 2-negative Metastatic Invasive LObular Carcinoma Who Received a Prior Endocrine Therapy in Combination With Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitor (REPLOt Trial). NCT06408168 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06408168 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
019	ICTR WHO. OPEN-LABEL PHASE II EFFICACY STUDY OF REPOTRECTINIB IN FRAIL (PS =2) AND /OR ELDERLYPATIENTS WITH ROS1-REARRANGED ADVANCED NSCLC. CTIS2023-509073-23-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509073-23-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
020	ICTR WHO. A Study to Assess the Drug Levels of Repotrectinib in Healthy Participants and Participants With Moderate and Severe Hepatic Impairment. NCT06352528 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06352528 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
021	ICTR WHO. REPotrectinib in ROS1-positive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Active Brain mEtastasis. NCT06315010 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06315010 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
022	ICTR WHO. A Study of Repotrectinib Versus Crizotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3). NCT06140836	A6, Publikationstyp nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06140836 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	
023	ICTR WHO. A Study of Repotrectinib versus Crizotinib in Participants with Locally Advanced or Metastatic Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-naïve ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (TRIDENT-3). CTIS2023-505604-32-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505604-32-00 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
024	ICTR WHO. Expanded Access for Repotrectinib. NCT05926232 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05926232 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
025	ICTR WHO. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Repotrectinib in Advanced Cancer Patients. NCT05828277 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05828277 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
026	ICTR WHO. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interactions Between Repotrectinib and Metformin, Digoxin, and Rosuvastatin in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT05828303 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05828303 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A6, Publikationstyp nicht erfüllt
027	ICTR WHO. A Study of Repotrectinib in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Subjects With KRAS-Mutant Solid Tumors. NCT05071183 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05071183 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
028	ICTR WHO. A Study of Repotrectinib in Combination with Chemotherapy in Children and Young Adults with Solid Tumor Cancer. NCT05004116 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05004116 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
029	ICTR WHO. Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. NCT04772235 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04772235 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
030	ICTR WHO. A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations. NCT04094610 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094610 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
EU-CTR		
031	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harbor.... 2019-003055-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003055-11 . Aufgerufen am: 06.03.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRIDENT-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>Da es sich bei der Studie TRIDENT-1 um keine randomisierte Studie handelt, erfolgt die Beschreibung der Studie anhand des TREND Statements.</p> <p>In der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Phase I/II-Studie TRIDENT-1 werden die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Repotrectinib bei der Behandlung von Patienten mit ROS1-, NTRK1-3- oder ALK-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Die Studie besteht aus einem Phase I- und einem Phase II-Teil (siehe Abbildung 4).</p> <p>Der Phase I-Teil dient der Dosisfindung für den Phase II-Teil der Studie und untersucht zudem die Pharmakodynamik von Repotrectinib sowie Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam. Bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien und den Erhebungszeitpunkten ist die Phase I weitestgehend vergleichbar zur Phase II.</p> <p>Der Phase II-Teil der Studie dient der Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Repotrectinib bei der Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit ROS1-positivem fortgeschrittenen NSCLC bzw. NTRK1-, NTRK2- oder NTRK3-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren. Phase II der Studie umfasst den geplanten Einschluss von ca. 620 Patienten in sechs Expansionskohorten mit unterschiedlichen Kriterien hinsichtlich ihrer Vorbehandlung mit TKI, Chemotherapie und Immuntherapie sowie der betrachteten Genfusionen (ROS1- oder NTRK1-3-Genumlagerungen). Diese Patienten erhalten die für die Phase II empfohlene, zulassungskonforme Dosierung (RP2D).</p> <p>Für die Zulassung und die vorliegende Nutzenbewertungen wurden die Patienten aus der Phase II mit den in Frage kommenden Patienten der Phase I gepoolt. Für die vorliegenden Nutzenbewertungen wurden nur wenige Patienten der Phase I, die zulassungskonform behandelt worden waren, in die Analysen eingeschlossen. Daher liegt der Fokus bei der nachfolgenden Beschreibung der Studie auf der Phase II bzw. auf der gemeinsamen Auswertung beider Phasen.</p>		
Methoden		
3	Probanden / Patienten	
3a	Einschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 12 Jahre ▪ histologisch oder zytologisch bestätigter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter solider Tumor mit ROS1- oder NTRK1-3-Genfusion ▪ dokumentierte ROS1- oder NTRK1-3-Genfusion, die durch einen gewebebasierten lokalen Test unter Verwendung von NGS oder qPCR ermittelt wurde oder einen FISH-Test und eine prospektive Bestätigung des Fusionsstatus durch einen zentralen diagnostischen Labortest ▪ Lebenserwartung ≥ 3 Monate ▪ ECOG-Performance-Status 0-1 für Patienten im Alter ≥ 18 Jahre bzw. Karnofsky-Score ≥ 50 für Patienten ≥ 16 bis < 18 Jahre bzw. Lansky-Score ≥ 50 für Patienten < 16 Jahre ▪ mindestens eine messbare Zielläsion gemäß RECIST v1.1, die durch das BICR prospektiv bestätigt wurde ▪ weiteren Einschlusskriterien für die Expansionskohorten (EXP): <ul style="list-style-type: none"> a) ROS1-TKI-naiv (EXP-1): ROS1-TKI-naives, ROS1+ NSCLC; keine Vorbehandlung mit einem ROS1-TKI zulässig; nur eine vorherige Chemotherapie- oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Immuntherapielinie zulässig (eine auf Chemo- oder Immuntherapie basierende Kombinationsbehandlung gilt als eine Behandlungslinie)</p> <p>b) EXP-2: ROS1+ vorbehandeltes NSCLC: vorbehandelt mit einem ROS1-TKI und einer platinbasierten Chemo(immun-)therapie</p> <p>c) EXP-3: ROS1+ NSCLC: vorbehandelt mit zwei ROS1-TKI; vorherige Chemo- oder Immuntherapien nicht zulässig.</p> <p>d) ROS1-TKI-vorbehandelt (EXP-4): ROS1+ NSCLC: Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber <i>einer</i> vorherigen ROS1-TKI-Behandlungslinie; Vorbehandlung mit Chemotherapie- oder Immuntherapie nicht zulässig</p> <p>e) NTRK-TKI-naiv (EXP-5): NTRK TKI-naive NTRK+ solide Tumoren: keine Vorbehandlung mit einem NTRK-TKI zulässig; Vorbehandlung mit Chemotherapie- oder Immuntherapie zulässig</p> <p>f) NTRK-TKI-vorbehandelt (EXP-6): NTRK+ solide Tumoren; Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit gegenüber einer oder zwei NTRK TKI-Behandlungslinien. Vorbehandlung mit Chemotherapie- oder Immuntherapie zulässig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asymptomatische Hirnmetastasen und/oder asymptomatische leptomenigeale Karzinomatose unter bestimmten Bedingungen erlaubt ▪ Auswaschphase für vorherige Therapien (abhängig von der Art der Vortherapie); Alle Nebenwirkungen der Vorbehandlungen müssen vor dem Beginn der Behandlung mit Repotrectinib auf Grad ≤ 1 abgeklungen sein. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatische Hirnmetastasen oder leptomenigeale Beteiligung ▪ Maligne Vorerkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre, mit Ausnahme von Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen der Haut oder eines vollständig resezierten In-situ-Karzinoms. ▪ Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Repotrectinib. Strahlentherapie (außer palliativ zur Linderung von Knochenschmerzen) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn. Eine palliative Bestrahlung (≤ 10 Fraktionen) muss mindestens 48 Stunden vor Studienbeginn abgeschlossen worden sein. ▪ Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte, bestimmten Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen sowie bestimmten Laborkriterien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Methoden der Rekrutierung	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung wurden die Patienten unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) einer der 6 Expansionskohorten protokollkonform zugeordnet.
3c	Rahmenbedingungen der Rekrutierung / Rahmenbedingungen der Datenerhebung	Die Studie wurde an 152 Zentren in 19 Ländern durchgeführt (Deutschland, Australien, Belgien, China, Dänemark, Frankreich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigtes Königreich und USA).
4	Interventionen Präzise Angaben zu den vorgesehenen Interventionen und zur Administration	RP2D aus Phase-I-Teil der Studie: 160 mg oral als Hartkapseln QD für 14 Tage, gefolgt von 160 mg oral als Hartkapseln BID unter Berücksichtigung bestimmter Kriterien, die die Nebenwirkungen betreffen
5	Spezifische Ziele und Hypothesen	Evaluierung der Wirksamkeit von Repotrectinib als Monotherapie der RP2D bei Patienten mit ROS1+, NTRK1+, NTRK2+ oder NTRK3+ fortgeschrittenen soliden Tumoren und weiterführende Definition des Sicherheits- und Pharmakokinetik-Profiles innerhalb der Expansionskohorten.
6	Zielkriterien	
6a	Primäre und sekundäre Zielgrößen	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ORR gemäß BICR <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DOR gemäß BICR ▪ Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR) ▪ CBR ▪ PFS ▪ OS ▪ Verträglichkeit ▪ IC-ORR ▪ IC-PFS ▪ Pharmakokinetik ▪ Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 (nur NSCLC-Patienten) <p><u>Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß BICR:</u> ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestem Ansprechen (BOR) in Form von bestätigtem komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (partial response, PR). Ein Ansprechen gilt als bestätigt, wenn es sich in einer wiederholten Bildgebung mindestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens ebenfalls zeigt, ohne dass dazwischen eine Progression</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beobachtet wird. ORR basiert auf Tumorerhebungen, die nach der ersten Repotrectinib-Dosis bis zur Progression der Krankheit durchgeführt wurden; Erhebungen, die nach dem Start einer antineoplastischen Folgetherapie durchgeführt wurden, bleiben unberücksichtigt.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und klinische Nutzenrate (CBR) gemäß BICR:</u></p> <p>DOR ist definiert als Zeitraum vom Datum des ersten objektiven Ansprechens (entweder CR oder PR) bis zum ersten dokumentierten radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression vor Beginn einer neuen Krebstherapie bzw. tumorbezogenen Operation oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. DOR wird nur für Patienten berechnet, bei denen ein objektives Tumoransprechen in Form einer bestätigten CR oder PR festgestellt wurde. Patienten ohne Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression vor Beginn einer neuen Krebstherapie oder tumorbezogenen Operation wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung mit dokumentierter Nichtprogression vor Beginn einer neuen Krebstherapie oder tumorbezogenen Operation zensiert. Patienten mit Tod oder radiologischem Fortschreiten nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten Terminen zur Tumorbeurteilung wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung mit dokumentierter Nichtprogression zensiert.</p> <p>TTR wird definiert als die Zeit von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum bestätigten objektiven Ansprechen (entweder CR oder PR, nach RECIST v1.1).</p> <p>CBR wird definiert als der Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (nach RECIST v1.1).</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS):</u> PFS ist definiert als der Zeitraum von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum ersten dokumentierten radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression vor Beginn einer neuen Krebstherapie bzw. tumorbezogenen Operation oder bis zum Tod jeglicher Ursache (was zuerst eintritt). Für Patienten, die die Studienbehandlung vor dem dokumentierten radiologischen Progress abbrechen, sollen die Tumorbeurteilungen etwa alle 2 Zyklen oder im Untersuchungsintervall, das zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bestand, fortgesetzt werden bis zum radiologischen Nachweis einer Erkrankung, Progression gemäß BICR oder Widerruf der Einwilligungserklärung, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne Dokumentation einer radiologischen Krankheitsprogression vor Beginn einer neuen Krebstherapie oder tumorbezogenen Operation wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung mit dokumentierter Nichtprogression vor Beginn einer neuen Krebstherapie oder tumorbezogenen Operation zensiert. Patienten mit Tod oder radiologischem Fortschreiten nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten Terminen zur Tumorbeurteilung</p>

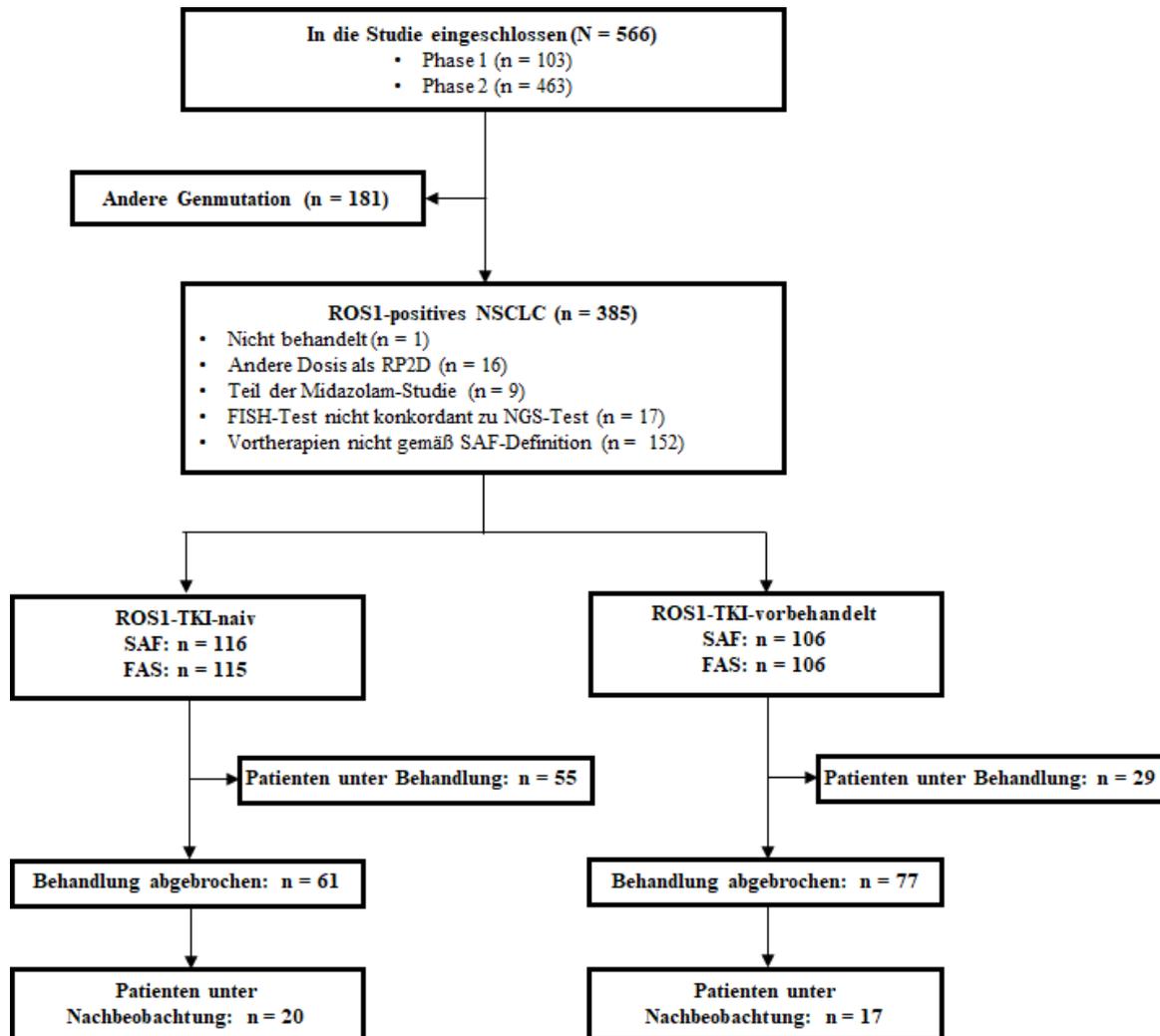
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung mit dokumentierter Nichtprogression zensiert. Patienten ohne auswertbare Tumorbeurteilung zu Beginn oder nach Studienbeginn und ohne dokumentierten Tod als Ereignis werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung zensiert.</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS):</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum von der ersten Repotrectinib-Dosis bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben oder vorher Lost-to-Follow-Up waren bzw. vorher ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert.</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u> Alle Verträglichkeitsendpunkte werden gemäß NCI CTCAE Version 4.03 nach Schweregrad bewertet und während der Behandlungsphase sowie innerhalb von mindestens 28 Tagen danach erhoben.</p> <p><u>Intrakranielle objektive Ansprechrates (IC-ORR) und intrakranielles progressionsfreies Überleben (IC-PFS):</u> Für Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn werden IC-ORR und IC-PFS vom BICR unter Verwendung der mRECIST-v1.1-Kriterien erhoben und auf die gleiche Weise analysiert wie ORR bzw. PFS.</p> <p><u>Pharmakokinetik:</u> Bestätigung der Pharmakokinetik von Repotrectinib in der empfohlenen Phase-II-Dosis.</p> <p><u>Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13:</u> Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgt mittels der validierten Fragebögen des EORTC QLQ. Die Fragebögen werden zum Studienbeginn (28 Tage bis 1 Tag vor Behandlungsbeginn), vor der Verabreichung der Studienmedikation, am ersten Tag jedes 28-Tage-Behandlungszyklus, sowie zum Behandlungsende erhoben.</p>
6b	Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität der Messungen	<p>Die Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt wird durch das BICR validiert.</p> <p>Die Datenerfassung für diese Studie erfolgt über das validierte Datenbanksystem RAVE. Die vom Sponsor benannte Datenmanagementgruppe ist für die Datenverarbeitung gemäß Verfahrensdokumentation verantwortlich. Der Database-Lock erfolgt, sobald die Qualitätssicherungsverfahren abgeschlossen sind.</p>
6c	Informationen über validierte Instrumente wie psychometrische und	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	biometrische Eigenschaften	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für jede der sechs Expansionskohorten wurde vorab eine Fallzahlbestimmung basierend auf dem primären Endpunkt (ORR) durchgeführt.</p> <p>Begründungen der Stichprobengröße für jede Kohorte:</p> <p>ROS1-TKI-naiv (EXP-1): Es sollen 55 Patienten für die primäre Analyse aufgenommen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 44 von 55 Patienten eine ORR=80%; 95%-KI (67,0 – 89,6) zu erreichen. Anschließend sollen weitere 55 Patienten eingeschlossen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 88 von 110 Patienten eine ORR von 80 % (95%-KI: 71,3 – 87,0) zu erreichen. Damit hat die Studie eine mindestens 90%ige Power, um mit einem einseitigen Alpha von 0,025 eine ORR \leq 66 % auszuschließen, wenn die echte ORR 80% beträgt. Bei einem ORR \geq 80% (untere Grenze des 95% KI >66%) wird davon ausgegangen, dass Repotrectinib der zum damaligen Zeitpunkt einzigen zugelassenen Therapie für diese Expansionskohorte, Crizotinib, überlegen ist.</p> <p>EXP-2: Es sollen 60 Patienten für die primäre Analyse aufgenommen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 21 von 60 Patienten eine ORR=35%; 95%-KI (23,1 – 48,4) zu erreichen. Bei einer ORR \geq35% (untere Grenze des 95%-KI > 23%) wird davon ausgegangen, dass Repotrectinib der derzeit zugelassenen Chemotherapie in der Zweitlinienbehandlung von NSCLC überlegen ist. Anschließend sollen weitere 60 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>EXP-3: Es sollen 40 Patienten für die primäre Analyse aufgenommen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 10 von 40 Patienten eine ORR von 25 % (95%-KI: 12,7 – 41,2) zu erreichen. Bei einer ORR \geq 25% (untere Grenze des 95 %-KI >10 %) wird davon ausgegangen, dass Repotrectinib in dieser Kohorte wirksam ist. Anschließend sollen weitere 40 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>ROS1-TKI-vorbehandelt (EXP-4): Es sollen 60 Patienten für die primäre Analyse aufgenommen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 30 von 60 Patienten eine ORR von 50 % (95%-KI: 36,8 – 63,2) zu erreichen. Bei einer ORR \geq 50% (untere Grenze des 95% KI >35%) wird davon ausgegangen, dass Repotrectinib der Erstlinien-Chemotherapie bei NSCLC überlegen ist. Anschließend sollen weitere 60 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>NTRK-TKI-naiv (EXP-5): Es sollen 55 Patienten für die primäre Analyse aufgenommen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 27 von 55 Patienten eine ORR von 49,1% (95%-KI: 35,4 – 62,9) zu erreichen. Bei einer ORR \geq 49,1% (untere Grenze des 95% KI > 35%) wird davon ausgegangen, dass</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Repotrectinib in dieser Kohorte wirksam ist. Anschließend sollen weitere 55 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>NTRK-TKI-vorbehandelt (EXP-6):</p> <p>Es sollen 40 Patienten für die primäre Analyse aufgenommen werden, um mit einem bestätigten Ansprechen bei 9 von 40 Patienten eine ORR=22,5%; 95%-KI (10,8 – 38,5) zu erreichen. Bei einer ORR \geq22,5% (untere Grenze des 95%- KI >10%) wird davon ausgegangen, dass Repotrectinib in dieser Kohorte wirksam ist. Anschließend sollen weitere 40 Patienten eingeschlossen werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Laut SAP waren keine präspezifizierten Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Die Studie kann aufgrund der Entscheidung einer Zulassungsbehörde, Änderung der IRB/EC-Zustimmung, Problemen mit der Arzneimittelsicherheit oder nach Ermessen des Sponsors vorzeitig abgebrochen werden.</p>
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Die einzelnen Patienten werden den Kohorten mittels IRT zugewiesen.
9	Verblindung	<p>Es findet keine Verblindung statt, da es sich um eine Studie mit offenem Studiendesign handelt.</p> <p>Die Tumorbeurteilung wird vom BICR durchgeführt.</p>
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wird in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	<p>Die Auswertungen zum Therapieansprechen (ORR, IC-ORR) und CBR werden als Anteile mit zugehörigem 95 %-KI nach Clopper-Pearson berechnet.</p> <p>TTR wird nur für die Patienten mit bestätigtem objektivem Tumoransprechen (PR oder CR) berechnet und als Mittelwert, SD, Median, Min und Max dargestellt.</p> <p>OS, PFS, und DOR werden mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rücklaufquoten, beobachtete Werte und Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn an den Erhebungszeitpunkten für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 werden deskriptiv dargestellt. Alle Verträglichkeitsendpunkte werden gemäß NCI CTCAE Version 4.03 nach Schweregrad bewertet und als Inzidenzen dargestellt.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Studienbeginn: 7. März 2017 Studienende: noch laufend.
<p>a: nach TREND.</p> <p>ALK = Anaplastische Lymphomkinase; BICR = Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review); BID = 2-mal täglich (lat. bis in die); BOR = Bestes Ansprechen (Best Overall Response); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EXP = Expansionskohorte; FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IC-ORR = Intrakranielle objektive Ansprechrate (Intracranial Objective Response Rate); IC-PFS = Intrakranielles progressionsfreies Überleben (Intracranial Progression-Free Survival); IRB/EC = Institutional Review Board/Ethics Committee; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; mg = Milligramm; Min = Minimum; mRECIST = Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; NCI = National Cancer Institute; NGS = Next-Generation Sequencing; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); NTRK = Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); QD = 1-mal täglich (lat. quaque die); qPCR = Quantitative Polymerase-Kettenreaktion (quantitative Polymerase Chain Reaction); RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ROS1 = c-Ros Onkogen 1; RP2D = Empfohlene Dosis für die Phase 2 (Recommended Phase 2 Dose); SAP = Statistischer Analyseplan; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; TREND = Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; TTR = Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p>		

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



Flow-Chart für die Dossier-relevanten Kohorten der Studie TRIDENT-1 (Datenschnitt Oktober 2023)

Abk.: FAS = Full Analysis Set; FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; NGS = Next Generation Sequencing; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1 = c-Ros Oncogene 1; RP2D = empfohlene Phase-II-Dosierung; SAF = Safety Set; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

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 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRIDENT-1

Studie: TRIDENT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol Myers Squibb. Repotrectinib. Addendum 02 to the Clinical Study Report for Study TPX-0005-01 (CA127-1024) Phase 2. 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, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1); Report Date: 20.09.2024	A
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (siehe Abschnitt 4.3.2.3 sowie separater Anhang 4-G)	B
ClinicalTrials.gov. A Study of Repotrectinib (TPX-0005) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT03093116); first posted: 2017-03-28; last update posted: 2025-02-07; 2025. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03093116 , aufgerufen am 04.03.2025	C

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 TRIDENT-1 ist eine nicht randomisierte Studie.
A, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

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

Die Studie TRIDENT-1 hat keinen Kontrollarm. A, C

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRIDENT-1 hat keinen Kontrollarm.
A, C

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat ein offenes Studiendesign.
A, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat ein offenes Studiendesign.
A, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, C

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

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für das Gesamtüberleben irrelevant, da dieser harte Endpunkt objektiv erhoben wurde.
A, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten der SAF-Population ein.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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

Der Endpunkt Tumoransprechen wurde verblindet beurteilt (BICR nach RECIST v1.1-Kriterien).
A, C

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten der FAS-Population ein. Die FAS-Population stellt die adäquate Population dar, weil damit bei noch laufender Rekrutierung eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten zur Tumorbeurteilung nach dem ersten Scan nach Studienbeginn gewährleistet wird.
A, B

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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

Radiologische Endpunktparameter wurden verblindet beurteilt (BICR nach RECIST-v1.1-Kriterien).
A, C

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten der FAS-Population ein. Die FAS-Population stellt die adäquate Population dar, weil damit bei noch laufender Rekrutierung eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten zur Tumorbeurteilung nach dem ersten Scan nach Studienbeginn gewährleistet wird.
A, B

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, C

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

In die Analyse des Endpunkts konnten basierend auf den Rücklaufquoten des Fragebogens und der ausschließlichen Erhebung in Phase II beim Großteil der Erhebungszeitpunkte mehr als 5 % der Patienten der SAF-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, C

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

In die Analyse des Endpunkts konnten basierend auf den Rücklaufquoten des Fragebogens und der ausschließlichen Erhebung in Phase II beim Großteil der Erhebungszeitpunkte mehr als 5 % der Patienten der SAF-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, C

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

In die Analyse des Endpunkts konnten basierend auf den Rücklaufquoten des Fragebogens und der ausschließlichen Erhebung in Phase II beim Großteil der Erhebungszeitpunkte mehr als 5 % der Patienten der SAF-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Verträglichkeit - UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (UESI), UE auf SOC/PT-Ebene (SOC: System Organ Class; PT: Preferred Terms)

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (UESI) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils für jegliche UE, schwere UE, SUE sowie zum Therapieabbruch führende UE (nicht bei UESI). Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

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

Die Studie hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für schwere UE und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben werden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Therapie die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst der Umgang mit UE bspw. durch die individuelle Arztentscheidung beeinflusst wird (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliche UE und zum Therapieabbruch führende UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.
A, C

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle Patienten der SAF-Population ein.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Bei der Gesamtrate jeglicher UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz enthalten sein, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.
A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

- 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:
