

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

Larotrectinib (Vitrakvi[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

Solide Tumore mit einer NTRK-Genfusion

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	26
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
4.2 Methodik.....	54
4.2.1 Fragestellung.....	54
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	56
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	59
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	59
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	60
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	63
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	63
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	64
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	98
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	99
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	102
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	102
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	105
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	106
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	106

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	106
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	106
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	107
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	109
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	110
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	111
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	111
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	112
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	113
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	113
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	114
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	117
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	119
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	120
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	147
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	148
4.3.2.3.3.1.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.3.1.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.3.1.2.1	Progressionsfreies Überleben	155
4.3.2.3.3.1.2.2	Intraindividueller Vergleich des progressionsfreien Überlebens anhand GMI	165
4.3.2.3.3.1.3	Morbidität: Gesamtansprechrate – weitere Untersuchungen..	175
4.3.2.3.3.1.4	Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.1.5	Morbidität: Dauer des Gesamtansprechens – weitere Untersuchungen.....	188
4.3.2.3.3.1.6	Morbidität: Bestes Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.3.1.7	Morbidität: Zeit bis zum besten Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.3.1.8	Morbidität: Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen	215
4.3.2.3.3.1.9	Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und FACES – weitere Untersuchungen	219
4.3.2.3.3.1.9.1	EORTC QLQ-C30.....	224
4.3.2.3.3.1.9.2	EQ-5D-5L.....	233

4.3.2.3.3.1.9.3	PedsQL	239
4.3.2.3.3.1.9.4	FACES	247
4.3.2.3.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	248
4.3.2.3.3.1.10.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	251
4.3.2.3.3.1.10.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	254
4.3.2.3.3.1.10.3	Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT	259
4.3.2.3.3.1.10.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	261
4.3.2.3.3.1.10.5	Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT	262
4.3.2.3.3.1.10.6	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	264
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	270
4.3.2.3.3.2.1	Gesamtüberleben – weiteren Untersuchungen	270
4.3.2.3.3.2.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weiteren Untersuchungen	273
4.3.2.3.3.2.2.1	Progressionsfreies Überleben	273
4.3.2.3.3.2.2.2	Intraindividueller Vergleich des progressionsfreien Überlebens	276
4.3.2.3.3.2.3	Morbidität: Gesamtansprechrage – weiteren Untersuchungen	286
4.3.2.3.3.2.4	Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.3.2.5	Morbidität: Dauer des Gesamtansprechens – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.3.2.6	Morbidität: Bestes Gesamtansprechen – weiteren Untersuchungen	295
4.3.2.3.3.2.7	Morbidität: Zeit bis zum besten Ansprechen – weitere Untersuchungen	301
4.3.2.3.3.2.8	Morbidität: Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen	302
4.3.2.3.3.2.9	Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	305
4.3.2.3.3.2.9.1	EORTC QLQ-C30	305
4.3.2.3.3.2.9.2	EQ-5D-5L VAS	310
4.3.2.3.3.2.9.3	PedsQL	314
4.3.2.3.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	318
4.3.2.3.3.2.10.1	Unerwünschte Ereignisse	318
4.3.2.3.3.2.10.2	Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse	319
4.3.2.3.3.2.10.3	Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4	321
4.3.2.3.3.2.10.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	323

4.3.2.3.3.3	Tumorart-spezifische Darstellung für die häufigsten Tumorentitäten mit mindestens 10 Patienten – weitere Untersuchungen	325
4.3.2.3.3.3.1	Weichteilsarkom	325
4.3.2.3.3.3.1.1	Gepoolte Studiendaten	325
4.3.2.3.3.3.1.2	Intraindividueller Vergleich	328
4.3.2.3.3.3.1.3	Fallstudien	329
4.3.2.3.3.3.2	Speicheldrüsenkarzinom	336
4.3.2.3.3.3.2.1	Gepoolte Studiendaten	336
4.3.2.3.3.3.2.2	Intraindividueller Vergleich	339
4.3.2.3.3.3.2.3	Fallstudien	340
4.3.2.3.3.3.3	Infantiles Fibrosarkom	342
4.3.2.3.3.3.3.1	Gepoolte Studiendaten	342
4.3.2.3.3.3.3.2	Intraindividueller Vergleich	345
4.3.2.3.3.3.3.3	Fallstudien	346
4.3.2.3.3.3.4	Schilddrüsenkarzinom	355
4.3.2.3.3.3.4.1	Gepoolte Studiendaten	355
4.3.2.3.3.3.4.2	Intraindividueller Vergleich	358
4.3.2.3.3.3.4.3	Fallstudien	359
4.3.2.3.3.3.5	Tumorart-spezifische Darstellung für weitere Tumorentitäten mit weniger als 10 Patienten – weitere Untersuchungen	362
4.3.2.3.3.3.5.1	Lungenkarzinom	362
4.3.2.3.3.3.5.2	Melanom	368
4.3.2.3.3.3.5.3	Kolorektalkarzinom	368
4.3.2.3.3.3.5.4	Gastrointestinaler Stromatumor	368
4.3.2.3.3.3.5.5	Knochensarkom	370
4.3.2.3.3.3.5.6	Gallengangskarzinom	370
4.3.2.3.3.3.5.7	Appendixkarzinom	370
4.3.2.3.3.3.5.8	Mammakarzinom	370
4.3.2.3.3.3.5.9	Kongenitales mesoblastisches Nephrom	374
4.3.2.3.3.3.5.10	Pankreaskarzinom	375
4.3.2.3.3.3.5.11	Primäre ZNS-Tumore	376
4.3.2.3.3.4	Pädiatrische Patienten	382
4.3.2.3.3.4.1	Pädiatrische Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation	383
4.3.2.3.3.4.1.1	Gepoolte Studiendaten	383
4.3.2.3.3.4.1.2	Intraindividueller Vergleich	386

4.3.2.3.3.4.2	Pädiatrische Patienten der ASCO 2019-Auswertungspopulation	386
4.3.2.3.3.5	Erwachsene Patienten	392
4.3.2.3.3.5.1	Erwachsene Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation ...	392
4.3.2.3.3.5.1.1	Gepoolte Studiendaten.....	392
4.3.2.3.3.5.1.2	Intraindividueller Vergleich	395
4.3.2.3.3.5.2	Erwachsene Patienten der ASCO 2019-Auswertungspopulation	395
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	400
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	416
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	416
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	419
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	431
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	431
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	431
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	431
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	432
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	432
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	434
4.7	Referenzliste.....	434
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	441
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	445
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	448
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	452
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	457
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	489
	Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	538

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT bzw. weitere Untersuchungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Larotrectinib	34
Tabelle 4-2: Klinische Studien, die zu den Wirksamkeitsanalysen beitragen	36
Tabelle 4-3: Wirksamkeitsanalyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019	38
Tabelle 4-4: Gesamtansprechrare und Ansprechdauer nach Tumortyp und Altersgruppe zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018	43
Tabelle 4-5: Unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019	50
Tabelle 4-6: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Larotrectinib	57
Tabelle 4-7: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Larotrectinib	58
Tabelle 4-8: Gepoolte Auswertungspopulationen für die Wirksamkeitsanalyse von Larotrectinib	66
Tabelle 4-9: Gepoolte Auswertungspopulationen für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib	68
Tabelle 4-10: Darstellung der Evidenz im Nutzendossier	71
Tabelle 4-11: Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	84
Tabelle 4-12: Subgruppenanalysen für die Endpunkte BOR, DCR, OS, PFS und DOR der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	85
Tabelle 4-13: Subgruppenanalysen für die Endpunkte UE und SUE der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	87
Tabelle 4-14: Subgruppenanalysen für die Endpunkte therapiebezogene UE und UE vom CTCAE-Grad 3-4 der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	88
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	103
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	107
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	107
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	111
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, ESMO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	125
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen der ZNS-Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	131
Tabelle 4-43: Behandlungs-Disposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, ESMO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019).....	136
Tabelle 4-44: Behandlungs-Disposition der ZNS-Patienten– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	138
Tabelle 4-45: Klinische Studien, die zu den Wirksamkeitsanalysen für solide und primäre ZNS Tumoren beitragen.....	140
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen..	150
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) - weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	151
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	152
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	154
Tabelle 4-53: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-55: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien	

LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	157
Tabelle 4-56: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	160
Tabelle 4-57: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019).....	162
Tabelle 4-58: Operationalisierung von intraindividuellem Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) anhand GMI - weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für intraindividuellem Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) anhand GMI – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-60: Intraindividuellem Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	167
Tabelle 4-61: Intraindividuellem Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (1. Sensitivitätsanalyse: Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	173
Tabelle 4-62: Intraindividuellem Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (2. Sensitivitätsanalyse: alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	174
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtansprechrate (ORR) - weitere Untersuchungen.....	175
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	177
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Konkordanz zwischen IRC-Einschätzung und Einschätzung des Prüfarztes - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	177
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der	

Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	178
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	179
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen (TTR) - weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – weitere Untersuchungen	181
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (TTR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	182
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	185
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Dauer des Gesamtansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	190
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	193
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	195
Tabelle 4-78: Operationalisierung von bestes Gesamtansprechen (BOR) - weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestes Gesamtansprechen (BOR) – weitere Untersuchungen.....	199
Tabelle 4-80: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	200
Tabelle 4-81: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	203

Tabelle 4-82: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019).....	206
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) - weitere Untersuchungen.....	208
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) – weitere Untersuchungen	209
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	210
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	213
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Krankheitskontrollrate (DCR) - weitere Untersuchungen.....	215
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitskontrollrate (DCR) – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	217
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)	218
Tabelle 4-91: Operationalisierung von patientenberichtete Endpunkte (PRO) - weitere Untersuchungen.....	219
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Endpunkte (PRO) – weitere Untersuchungen	221
Tabelle 4-93: Übersicht zu vorhandenen patientenberichteten Endpunkte (PRO) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	222
Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	224
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Ereigniszeitanalysen des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	226

Tabelle 4-96: Ergebnisse für MID-Kategorien des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	230
Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	231
Tabelle 4-98: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS und Dimensionsscores - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	233
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Ereigniszeitanalysen des EQ-5D-5L VAS - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	234
Tabelle 4-100: Ergebnisse für MID-Kategorien der EQ-5D-5L VAS - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	238
Tabelle 4-101: Ergebnisse für PedsQL bei Patienten <2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	239
Tabelle 4-102: Ergebnisse für PedsQL bei Patienten ≥ 2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	240
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Ereigniszeitanalysen des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	242
Tabelle 4-104: Ergebnisse für MID-Kategorien des Gesamtscores des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	245
Tabelle 4-105: Ergebnisse für FACES bei Patienten ≥ 3 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	247
Tabelle 4-106: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen.....	248
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	250

Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	251
Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, ZNS Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	252
Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	253
Tabelle 4-111: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	254
Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	257
Tabelle 4-113: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	259
Tabelle 4-114: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	261
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	262
Tabelle 4-116: Ergebnisse für neurologische unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	264
Tabelle 4-117: Ergebnisse für neurologische unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4 nach PT - weitere Untersuchungen mit dem	

zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	266
Tabelle 4-118: Ergebnisse für neurologische unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach maximalem Schweregrad - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	267
Tabelle 4-119: Ergebnisse für andere unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse nach PT und maximalem Schweregrad - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	268
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	270
Tabelle 4-121: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	273
Tabelle 4-122: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	276
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (ORR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	286
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (ORR) nach gleichzeitig bestehenden weiteren onkogenen Aberrationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2 [Patienten mit zusätzlicher molekularer Charakterisierung], Datenschnitt: 30. Juli 2018)	290
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	292
Tabelle 4-126: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	295

Tabelle 4-127: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) nach Primärdiagnose und Anzahl an vorherigen systemischen Regimen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	297
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	302
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) nach Primärdiagnose und Anzahl an vorherigen systemischen Regimen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	304
Tabelle 4-130: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	318
Tabelle 4-131: Ergebnisse für therapiebezogene unerwünschte Ereignisse (UE) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	319
Tabelle 4-132: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) vom CTCAE-Grad 3-4 nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	321
Tabelle 4-133: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	323
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Weichteilsarkom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	325
Tabelle 4-135: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit Weichteilsarkom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	327
Tabelle 4-136: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	328
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	336
Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	338
Tabelle 4-139: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	339
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit IFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	342
Tabelle 4-141: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit IFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	344
Tabelle 4-142: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für Patienten mit IFS - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	345
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	355
Tabelle 4-144: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	357
Tabelle 4-145: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	358
Tabelle 4-146: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei pädiatrischen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	383

Tabelle 4-147: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei pädiatrischen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	385
Tabelle 4-148: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für pädiatrische Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Pädiatrische Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	386
Tabelle 4-149: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) und therapiebezogene UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ASCO 2019 Safety Population, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	390
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	392
Tabelle 4-151: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei erwachsenen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	394
Tabelle 4-152: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für erwachsene Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Erwachsene Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	395
Tabelle 4-153: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) und Gesamtansprechrates (ORR) für erwachsene Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	396
Tabelle 4-154: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) und therapiebezogene UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ASCO 2019 Safety Population, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	399
Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	431
Tabelle 4-156: Liste der eingeschlossenen Studien	434
Tabelle 4-157: Aus der Bewertung ausgeschlossene Volltexte aus der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	448

Tabelle 4-158: Aus der Bewertung ausgeschlossene Volltexte aus der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	450
Tabelle 4-159: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	452
Tabelle 4-160: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	455
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LOXO-TRK-14001	457
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LOXO-TRK-15002	467
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LOXO-TRK-15003	478
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOXO-TRK-14001	490
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOXO-TRK-15002	503
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOXO-TRK-15003	517

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Fallstudie infantiles Fibrosarkom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 1)	48
Abbildung 2: Patientenfluss des intraindividuellen Vergleichs - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	92
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Abbildung 5: Übersicht über Auswertungspopulationen (Datenschnitt: 30. Juli 2018)	143
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	152
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) bei ZNS-Patienten (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	153
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	159
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	160
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018) ..	162
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	164
Abbildung 12: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß Prüfarzt) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	169
Abbildung 13: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	170
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	171
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß Prüfarzt) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	172
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	183

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) basierend Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	184
Abbildung 18: Schwimmerplot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Behandlungsdauer (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	185
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bei ZNS- Patienten basierend Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	186
Abbildung 20: Schwimmerplot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Behandlungsdauer bei ZNS-Patienten (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	187
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	192
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	193
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei ZNS- Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018) ..	195
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)	197
Abbildung 25: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	201
Abbildung 26: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	202
Abbildung 27: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße bei ZNS- Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018) ..	204
Abbildung 28: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße bei ZNS- Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes und Schwimmerplot der Behandlungsdauer nach Alter (SAS3, Datenschnitt: 19. Februar 2019).....	205
Abbildung 29: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße bei ZNS- Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes und Schwimmerplot der Behandlungsdauer nach Primärdiagnose (SAS3, Datenschnitt: 19. Februar 2019).....	205
Abbildung 30: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße nach Primärdiagnose basierend auf basierend auf Prüfarzt-Einschätzung (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019).....	207
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	212
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	212
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	214
Abbildung 34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	225

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	227
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der Verbesserung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	228
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	229
Abbildung 38: Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Symptome) im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	232
Abbildung 39: Veränderung des EQ-5D-5L im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	234
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D-5L VAS (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	236
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der Verbesserung der EQ-5D-5L VAS (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	236
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	237
Abbildung 43: Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline bei Patienten ≥ 2 Jahre – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	241
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	243
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der Verbesserung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	244
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	244
Abbildung 47: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs nach Alter (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	285
Abbildung 48: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs nach Primärdiagnose (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	286
Abbildung 49: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße nach Primärdiagnose basierend auf basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und Update der Primärdiagnose im April 2019)	301
Abbildung 50: Wasserfallplot der besten Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose – weitere	

Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	306
Abbildung 51: Wasserfallplot der besten Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) im Vergleich zu Baseline nach bestem Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	307
Abbildung 52: Wasserfallplot der besten Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) im Vergleich zu Baseline nach ECOG Status – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	308
Abbildung 53: Schwimmerplot der Veränderung des Globalen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 um die MID von 10 Punkten während der Behandlungsphase – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	309
Abbildung 54: Wasserfallplot der besten Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	310
Abbildung 55: Wasserfallplot der besten Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach bestem Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	311
Abbildung 56: Wasserfallplot der besten Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach ECOG PS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	312
Abbildung 57: Schwimmerplot der Veränderung der EQ-5D-5L VAS um die MID von 10 Punkten während der Behandlungsphase – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	313
Abbildung 58: Wasserfallplot der besten Veränderung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahren im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	314
Abbildung 59: Wasserfallplot der besten Veränderung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahren im Vergleich zu Baseline nach bestem Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	315
Abbildung 60: Wasserfallplot der besten Veränderung des PedsQL Gesamtscores im Vergleich zu Baseline nach ECOG PS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	316

Abbildung 61: Schwimmerplot der Veränderung im Vergleich zu Baseline des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre um die MID von 4,5 Punkten während der Behandlungsphase – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	317
Abbildung 62: Fallstudie Weichteilsarkom (<i>LMNA-NTRK1</i> -Genfusion)	329
Abbildung 63: Fallstudie perirektales Sarkom (<i>TPM3-NTRK1</i> -Genfusion).....	330
Abbildung 64: Fallstudie pädiatrisches Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkom (NRSTS).....	331
Abbildung 65: Fallstudie pädiatrisches retroperitoneales undifferenziertes Sarkom (<i>STRN-NTRK2</i> -Genfusion).....	332
Abbildung 66: Fallstudie pädiatrisches Spindelzellensarkom (<i>TPM3-NTRK1</i> -Genfusion, Fall 1)	333
Abbildung 67: Fallstudie pädiatrisches Spindelzellensarkom (<i>TPM3-NTRK1</i> -Genfusion; Fall 2)	334
Abbildung 68: Fallstudie pädiatrisches Weichteilsarkom (<i>PDE4DIP-NTRK1</i> -Genfusion) ..	335
Abbildung 69: Fallstudie sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 1).....	340
Abbildung 70: Fallstudie sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 2).....	341
Abbildung 71: Fallstudie IFS (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 1).....	346
Abbildung 72: Fallstudie IFS (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 2).....	347
Abbildung 73: Fallstudie IFS (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 3).....	348
Abbildung 74: Fallstudie IFS (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 4).....	349
Abbildung 75: Fallstudie IFS (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 5).....	350
Abbildung 76: Fallstudie IFS (<i>SQSTM1-NTRK1</i> -Genfusion).....	351
Abbildung 77: Fallstudie IFS (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 6).....	353
Abbildung 78: Fallstudie papilläres Schilddrüsenkarzinom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion)	359
Abbildung 79: Fallstudie pädiatrisches papilläres Schilddrüsenkarzinom (<i>SQSTM1-NTRK1</i> -Genfusion).....	360
Abbildung 80: Fallstudie pädiatrisches papilläres Schilddrüsenkarzinom (<i>TPM3-NTRK1</i> -Genfusion).....	361
Abbildung 81: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom, <i>IRF2BP2-NTRK1</i> -Genfusion)	363
Abbildung 82: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom, <i>SQSTM1-NTRK1</i> -Genfusion).....	364
Abbildung 83: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom mit Hirnmetastasen, <i>TPR-NTRK1</i> -Genfusion).....	366
Abbildung 84: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom, <i>EPS15-NTRK1</i> -Genfusion)	367
Abbildung 85: Fallstudie GIST (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion).....	369
Abbildung 86: Fallstudie sekretorisches Mammakarzinom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion).....	371

Abbildung 87: Fallstudie pädiatrisches sekretorisches Mammakarzinom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion).....	372
Abbildung 88: Fallstudie kongenitales mesoblastisches Nephrom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion).....	374
Abbildung 89: Fallstudie Pankreaskarzinom (Adenokarzinom, <i>CTRC-NTRK1</i> -Genfusion).	375
Abbildung 90: Fallstudie zentrales Glioblastom (<i>EML4-NTRK3</i> -Genfusion).....	377
Abbildung 91: Fallstudie zentrales Glioblastom (<i>EML4-NTRK3</i> -Genfusion); klinischer Verlauf.....	378
Abbildung 92: Fallstudie pädiatrisches hochmalignes Gliom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion, Fall 1)	380
Abbildung 93: Fallstudie pädiatrisches hochmalignes Gliom (<i>ETV6-NTRK3</i> -Genfusion) ...	381
Abbildung 94: Fallstudie erwachsenes Glioblastom (<i>BCR-NTRK2</i> -Genfusion)	382
Abbildung 95: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	387
Abbildung 96: Schwimmerplot der Behandlung mit Larotrectinib bei pädiatrischen Patienten (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	388
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	388
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	389
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	390
Abbildung 100: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (n=72*) (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	397
Abbildung 101: Schwimmerplot der Behandlung mit Larotrectinib bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	397
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	398
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)	399
Abbildung 104: Flow-Chart für Studie LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003 und die gepoolten Analysesets ePAS2 und SAS3 (Datenschnitt: 30. Juli 2018).....	466

Abbildung 105: Flow-Chart für Studie LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003 und die gepoolten Analysesets ePAS2 und SAS3 (Datenschnitt: 30. Juli 2018)..... 477

Abbildung 106: Flow-Chart für Studie LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003 und die gepoolten Analysesets ePAS2 und SAS3 (Datenschnitt: 30. Juli 2018)..... 488

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
+	Zensierte Daten
5-FU	5-Fluorouracil
ABVD	Adriamycin+Bleomycin+Vinblastin+Dacarbazin
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CBR	Klinischer Nutzen (Clinical Benefit Rate)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trial
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRC	Kolorektalkarzinom (Colorectal Carcinoma)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Gemeinsame Terminologie Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450
DCO	Datenschnitt (Data Cut-Off)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose-Limiting Toxicity)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Gesamtansprechens (Duration of Response)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ePAS	Extended Primary Analysis Set
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FACES	Wong-Baker FACES Pain Rating Scale
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GMI	Growth Modulation Index
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IFS	Infantiles Fibrosarkom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to Treat
K. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
KPS	Karnofsky Performance Score
MASC	Mammary Analogue Secretory Carcinoma
Max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximal verträgliche Dosis (Maximum Tolerated Dose)
MW	Mittelwert
NA	Nicht zutreffend (Not Applicable)
NE	Nicht erreicht / Nicht schätzbar / Nicht auswertbar
NGS	Next Generation Sequencing
NOS	Not otherwise specified
NR	Nicht berichtet (Not Reported)
NRSTS	Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ODD	Orphan Drug Designation
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAS	Primary Analysis Set
PD	Progression (Progressive Disease)
PedsQL	Pediatric Quality of Life-Core Module
PERCIST	Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PedsQL	Pediatric Quality of Life-Core Module
QD	Einmal täglich
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
Q1 / Q3	Oberes / Unteres Quartil
QTc	QT Interval Corrected for Heart Rate
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Supplementary Analysis Set
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
sCR	Surgical Complete Response
SD	Standardabweichung
SD16	Stable Disease für 16 Wochen oder mehr
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Behandlungsstandard (Standard of Care)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
TTBR	Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response)
TTP	Zeit bis zur Progression (Time to Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization
ZNS/CNS	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.

Larotrectinib ist das erste präzisionsonkologische Arzneimittel, bei dem die europäische Zulassung tumoragnostisch, d. h. unabhängig von der Tumorlokalisation bzw. -histologie, und somit allein mit Blick auf die krankheitsauslösende molekulargenetische Veränderung im Tumor erfolgte. Bei dem Anwendungsgebiet von Larotrectinib handelt es sich somit um eine besondere, neuartige bzw. bislang einzigartige Indikation in der onkologischen Arzneimitteltherapie. Die Zielpopulation umfasst Kinder und Erwachsene mit sämtlichen soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion. Dabei handelt es sich um eine sehr seltene Krankheit (sogenannte „ultra rare disease“), für die die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) jedoch aufgrund von technischen und rechtlichen Kriterien keine Orphan Drug Designation (ODD) vergeben konnte. Gemäß Anwendungsgebiet liegt zudem eine Therapiesituation vor, in der die Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasiert ist und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen verfügbar sind. Somit sind entweder

- alle Standardtherapien ausgeschöpft bzw. es sind keine Standardtherapien verfügbar oder
- es stehen alternativ in Leitlinien empfohlene Therapieoptionen mit geringer Aussicht auf einen klinisch relevanten Nutzen zur Verfügung.

Damit ist das Fortschreiten der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann sehr wahrscheinlich nicht mehr günstig, oder insbesondere bei Kindern nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Amputationen, beeinflusst werden.

In dieser nahezu hoffnungslosen Therapiesituation konnten durch die hochselektive Behandlung mit Larotrectinib mitunter dramatische Effekte erzielt werden, die aus Patientensicht zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens führten. Der gezeigte außergewöhnliche klinische Nutzen im Hinblick auf das Überleben, die Morbidität und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wäre bei Anwendung nicht zufriedenstellender Therapieoptionen in diesem Ausmaß nicht zu erwarten gewesen.

Fragestellung

Das vorliegende Modul dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Larotrectinib (Vitrakvi®) im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Larotrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und

- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 [der Fachinformation]).

Larotrectinib ist das erste präzisionsonkologische Arzneimittel, das tumoragnostisch, d. h. unabhängig der Tumorlokalisation bzw. -histologie, und somit allein auf der Basis der molekulargenetischen Veränderung - einer *NTRK*-Genfusion - in Europa zugelassen wurde. Aufgrund des besonderen und neuartigen, tumoragnostischen Anwendungsgebiets konnte die EMA aufgrund von technischen und rechtlichen Kriterien keine ODD für Larotrectinib vergeben, obwohl Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Fusionskrebs eine sehr seltene Krankheit (sogenannte „ultra rare disease“) ist, die das Prävalenzkriterium der EMA für Orphan-Krankheiten bei weitem unterschreitet.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Larotrectinib im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V müssen somit Vergleiche gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht werden. Der Vergleich im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) ist für diese neuartige Indikation aufgrund der geringen Inzidenz der *NTRK*-Genfusion, verteilt über eine Vielzahl an Tumorentitäten, den sehr diversen natürlichen Verläufen der verschiedenen Tumorentitäten, den Unterschieden hinsichtlich der Vorbehandlungen bei den betroffenen Patienten und der Vielzahl an potentiellen Vergleichstherapien nicht realisierbar. Gemäß Anwendungsgebiet umfasst die Zielpopulation Patienten in folgender Therapiesituation:

- es wurden alle Standardtherapien ausgeschöpft bzw. es sind keine Standardtherapien verfügbar oder
- es stehen alternativ in Leitlinien empfohlene Therapieoptionen mit geringer Aussicht auf einen klinisch relevanten Nutzen zur Verfügung.

Aufgrund der bereits gezeigten außergewöhnlichen Wirksamkeitsergebnisse und guten Verträglichkeit unter der Behandlung mit Larotrectinib ist nach Ansicht von BAYER eine vergleichende Interventionsstudie unter ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar.

Die Zulassung von Larotrectinib erfolgte auf Basis der gepoolten Daten aus den einarmigen Phase-I- und Phase-II-Studien: LOXO-TRK-14001 (BAYER-Studiennummer 20288), LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE; BAYER-Studiennummer 20289) und LOXO-TRK-15003 (SCOUT; BAYER-Studiennummer 20290). Im Folgenden werden die Studien mit LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 bezeichnet. Die EMA schlussfolgert, dass die Studien zu Larotrectinib im Kontext fortgeschrittener Krebserkrankungen, für deren Behandlung keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr bestehen, einen außergewöhnlichen („outstanding“) klinischen Nutzen zeigen. Auch die Nutzenbewertung erfolgt primär auf Grundlage der gepoolten Evidenz dieser drei einarmigen klinischen Studien. Dies stellt die derzeit best-verfügbare Evidenz dar. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung, des hohen medizinischen Bedarfs, der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse alternativer Therapien und der gezeigten außergewöhnlichen Wirksamkeit von

Larotrectinib ist die im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz aus Sicht von BAYER für die Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT angemessen.

Datenquellen

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchplattform OVID® in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Die Suche erfolgt sowohl nach RCT in dem zugelassenen Anwendungsgebiet als auch nach weiterer vorliegender Evidenz. Außerdem wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR, ICTRP und PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion der relevanten Evidenz erfolgt anhand vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT bzw. weitere Untersuchungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Larotrectinib

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Patientenpopulation	E1 Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	A1 Abweichende Patientenpopulation
Intervention	E2 Monotherapie mit Larotrectinib: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 100 mg 2x täglich • Kinder: 100 mg/m² KOF 2x täglich, jedoch maximal 100 mg 2x täglich 	A2 Abweichende Intervention
Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	E6 Randomisierte kontrollierte Studien bzw. Nicht randomisierte, interventionelle, prospektive Studien	A6 Abweichender Studientyp
Publikationstyp	E7 Vollpublikation oder Studienbericht mit Ergebnissen verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen	A7 Abweichender Publikationstyp
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KOF: Körperoberfläche; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgte nicht, aufgrund des Vorliegens nicht-randomisierter, nicht-vergleichender Studien.

Die in der Literaturrecherche identifizierten und für diese Nutzenbewertung relevanten Studien wurden anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beurteilt. Kriterien, die für nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studien nicht zutreffend sind, wurden als nicht zutreffend gekennzeichnet.

Die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib erfolgt anhand der gepoolten Analyse der drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Dies erscheint aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der konsistenten Ergebnisse der Einzelstudien sachgerecht. Primär wird der Datenschnitt vom 30. Juli 2018 (ePAS2) herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt umfasste die Wirksamkeitsanalyse 93 *NTRK*-positive Patienten mit 14 verschiedenen Primär Diagnosen, davon 28 Kinder. Patienten mit einem primären ZNS-Tumor (N=9) wurden separat ausgewertet, da das Ansprechen abweichend von den anderen soliden Tumoren ausschließlich vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien beurteilt wurde. Sicherheitsanalysen umfassten zusätzlich alle untersuchten Patienten mit *NTRK*-Fusion (N=137) und alle mit Larotrectinib behandelten Patienten (N=208). Die Beurteilung des Tumorsprechens erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee, IRC) anhand der RECIST v1.1. Ergebnisse für die Studienpopulation (N=159 für die Wirksamkeitsanalyse; N=260 für die Sicherheitsanalyse) zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 (Prüfarztbeurteilung anhand der RECIST v1.1-Kriterien) werden, sofern bereits verfügbar, supportiv herangezogen. Um die Effekte von Larotrectinib im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen, wurden

intraindividuelle Vergleiche des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Larotrectinib im Vergleich zu der Zeit bis zur Progression (TTP) unter der letzten zuvor angewandten systemischen Therapie durchgeführt. Das Verhältnis zwischen dem PFS unter Larotrectinib und der Zeit vom Start bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie (=Growth Modulation Index (GMI)) wurde für jeden Patienten berechnet.

Alle in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib wurde in drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren untersucht:

- LOXO-TRK-14001
- LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) und
- LOXO-TRK-15003 (SCOUT).

Für diese Nutzenbewertung wurde primär die gepoolte Auswertung der drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib herangezogen. Die Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind derzeit noch laufend, das voraussichtliche Studienende wird erwartet in 2024 bzw. 2027.

Tabelle 4-2 zeigt eine Übersicht der klinischen Studien zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018.

Tabelle 4-2: Klinische Studien, die zu den Wirksamkeitsanalysen beitragen

Titel der Studie, Design und Patientenpopulation	Dosis und Formulierung	In der Wirksamkeitsanalyse erfasste Tumortypen	n
Studie 1 LOXO-TRK-14001 (NCT02122913) <ul style="list-style-type: none"> • Offene Dosisescalations- und -expansionsstudie der Phase I; für die Expansionsphase waren Tumore mit <i>NTRK</i>-Genfusion Voraussetzung • Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion 	Dosen bis zu 200 mg ein- oder zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Speicheldrüse (n=3) GIST (n=2) NSCLC (n=1) Weichteilsarkom (n=1) Schilddrüse (n=1)	8

Titel der Studie, Design und Patientenpopulation	Dosis und Formulierung	In der Wirksamkeitsanalyse erfasste Tumortypen	n
<p>Studie 2 “NAVIGATE” LOXO-TRK-15002 (NCT02576431)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multinationale, offene Tumor-Basket-Studie der Phase II • Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion 	100 mg zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Speicheldrüse (n=14) Schilddrüse (n=9) Weichteilsarkom (n=9) Kolorektal (n=6) Melanom (n=6) NSCLC (n=5) Primärer ZNS-Tumor (n=4) GIST (n=2) Biliär (n=2) SCLC (n=1) Appendix (n=1) Brust (n=1) Knochensarkom (n=1) Pankreas (n=1)	62
<p>Studie 3 “SCOUT” LOXO-TRK-15003 (NCT02637687)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multinationale, offene Dosisescalations- und -expansionsstudie der Phase I/II; In der Expansionskohorte der Phase II waren fortgeschrittene solide Tumore mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion, einschließlich lokal fortgeschrittenem infantilem Fibrosarkom, Voraussetzung • Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat bis 21 Jahre mit fortgeschrittener Tumorerkrankung oder mit primären ZNS-Tumoren 	Dosen bis zu 100 mg/m ² zweimal täglich (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	Infantiles Fibrosarkom (n=13) Weichteilsarkom (n=11) Primärer ZNS-Tumor (n=5) Knochensarkom (n=1) Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n=1) Melanom (n=1)	32
Gesamtzahl der Patienten (n) ^a			102
<p>a: umfasst 93 Patienten mit IRC-Beurteilung des Tumoransprechens und 9 Patienten mit primären ZNS-Tumoren (einschließlich Gliom, Glioblastom und Astrozytom) mit Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt. GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IRC: Independent Review Committee; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>			

Tumorart-übergreifende Darstellung

Die Wirksamkeitsergebnisse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 (gemäß IRC) und 19. Februar 2019 (gemäß Prüfarzt) sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst. Patienten mit einem primären ZNS-Tumor werden separat im Text dargestellt.

Tabelle 4-3: Wirksamkeitsanalyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren	
	Datenschnitt 30. Juli 2018 (ePAS2) N=93 ^a	Datenschnitt 19. Februar 2019 (ESMO 2019) N=159 ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)		
Median in Monate (95%-KI)	NE (NE; NE)	44,4 (36,5; NE)
Anteil (%) mit einer Dauer von ≥12 Monate (95%-KI)	88% (81; 95)	88% (83; 94)
Morbidität		
Gesamtansprechrates (ORR), in % (n) (95%-KI)	72% (67) (62; 81)	79% (121) (72; 85) ^d
Bestes Ansprechen (BOR), in % (n)		
CR/sCR	17% (16)	15% (24)
PR	55% (51)	61% (97)
Stable Disease	15% (14)	12% (19)
PD	10% (9)	6% (9)
NE	3% (3)	4% (6)
Nicht bestimmt	0	3% (4)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR), Median in Monate (Q1; Q3)	1,81 (1,71; 1,94)	NR
Ansprechdauer (DOR)		
Median in Monate (95%-KI)	NE (17,3; NE)	35,2 (22,8; NE)
Anteil in % mit einer Dauer von ≥12 Monate (95%-KI)	75% (63; 87)	80% (71; 89)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Median in Monate (95%-KI)	27,4 (13,8; NE)	28,3 (22,1; NE)
Anteil in % mit einer Dauer von ≥12 Monate (95%-KI)	64% (53; 74)	67% (58; 76)
Verhältnis progressionsfreies Überlebens (PFS) im Vergleichs zur letzten systemischen Therapie		
Anteil ≥1,33 (+33%) in %	66%	
Anteil ≥2 (+100%) in %	60,4%	
Anteil ≥5 (+400%) in %	30,2%	NR
Medianes Verhältnis (Min; Max)	2,87 (0,01; 48,75)	
Hazard Ratio (HR)	0,284	

	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren	
	Datenschnitt 30. Juli 2018 (ePAS2) N=93^a	Datenschnitt 19. Februar 2019 (ESMO 2019) N=159^b
Wirksamkeitsparameter		
EQ-5D-5L VAS (n=35)		
Patienten mit anhaltender Verbesserung ^c , n (%)	18 (51,4)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten (95%-KI)	7,425 (1,938; NE)	
Mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten (95%-KI)	NE (3,713; NE)	NR
Patienten mit anhaltender Verschlechterung ^c , n (%)	9 (25,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ^c in Monaten (95%-KI)	NE (11,532; NE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL Gesamtscores, bei Patienten ≥2 Jahre (n=17)		
Patienten mit anhaltender Verbesserung ^c , n (%)	11 (64,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten (95%-KI)	3,943 (0,953; NE)	
Mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten (95%-KI)	NE (1,840; NE)	NR
Patienten mit anhaltender Verschlechterung ^c , n (%)	3 (17,6)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ^c in Monaten (95%-KI)	NE (8,181; NE)	

Wirksamkeitsparameter	Analyse von soliden Tumoren mit Ausnahme von primären ZNS-Tumoren	
	Datenschnitt 30. Juli 2018 (ePAS2) N=93 ^a	Datenschnitt 19. Februar 2019 (ESMO 2019) N=159 ^b
Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30		
Patienten mit anhaltender Verbesserung ^c , n (%)	14 (41,2)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten (95%-KI)	22,111 (3,647; NE)	
Mediane Dauer der anhaltenden Verbesserung ^c in Monaten (95%-KI)	NE (1,873; NE)	NR
Patienten mit anhaltender Verschlechterung ^c , n (%)	8 (23,5)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ^c in Monaten (95%-KI)	NE (19,351; NE)	
<p>a. Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1 für solide Tumoren außer primäre ZNS-Tumoren</p> <p>b. Prüfarztbeurteilung anhand der RECIST v1.1-Kriterien</p> <p>c. Weil die Verbesserung oder Verschlechterung für mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen erfolgen musste, wurden diese als anhaltende Verbesserung bzw. anhaltende Verschlechterung bezeichnet. Als MID für die EQ-5D-5L VAS wurde eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert. Als MID für den PedsQL Gesamtscore wurde eine Veränderung um 4,5 oder mehr Punkte definiert. Als MID für den Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 wurde für alle Skalen eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert.</p> <p>d. Analyse basiert auf 153 auswertbaren Patienten.</p> <p>+ bedeutet derzeit laufend; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; ESMO: European Society of Medical Oncology; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; NR: Nicht berichtet; NE: Nicht auswertbar; Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde für die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30. Juli 2018) noch nicht erreicht (Min; Max: 1,0+; 40,7+ Monate), 85% der Patienten lebten noch zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Das mediane Follow-up betrug 16,7 Monate. Die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monaten betrug 88% (95% Konfidenzintervall [KI]: 81%; 95%). Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 wurde das mediane OS erreicht und betrug 44,4 Monate (36,5; NE).

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt OS zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede. Das mediane OS wurde für die meisten Subgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnitts (30. Juli

2018) noch nicht erreicht. Die einzigen Subgruppen, in denen das mediane OS erreicht wurde, waren Melanom und Pankreaskarzinom. Für das Melanom betrug das mediane OS 8,44 Monate, für das Pankreaskarzinom waren es 14,13 Monate.

Die mediane Dauer des OS für Patienten mit primären Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS) wurde zu keinem Datenschnitt erreicht.

Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug das mediane OS für die ESMO 2019-Auswertungspopulation 44,4 Monate (95%-KI: 36,5 Monate; NE).

Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS lag in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) bei 27,4 Monaten (95%-KI: 13,8 Monate; NE). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 77% (95%-KI: 68%; 86%), zum Zeitpunkt 12 Monate betrug die PFS-Rate 64% (95%-KI: 53%; 75%).

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt PFS zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede.

Das mediane PFS für Patienten mit primären ZNS-Tumoren lag zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) bei 6,3 Monaten (95%-KI: 2,8; NE Monate). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 71% (95%-KI: 38%; 100%).

Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug das mediane PFS für die ESMO 2019-Auswertungspopulation 28,3 Monate (95% KI: 22,1 Monate; NE).

Morbidität: Intraindividuellem Vergleich des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib im Vergleich zur letzten systemischen Vortherapie

Bei Verwendung des PFS nach Einschätzung gemäß IRC lagen der mittlere GMI bei 5,999 und der mediane GMI bei 2,868. Über 70% der Patienten wiesen einen GMI von ≥ 1 auf. Rund zwei Drittel der Patienten wiesen einen GMI von $\geq 1,33$ auf. Ein GMI $\geq 1,33$ drückt dabei eine Verlängerung des PFS im Vergleich zur Vortherapie um 33% aus. 32 Patienten (60,4%) wiesen einen GMI ≥ 2 auf und 16 Patienten (30,2%) einen GMI ≥ 5 .

Insgesamt 32 der 53 Patienten (60,4%) waren zum Zeitpunkt der Analyse des PFS zensiert. Das PFS kann für diese zensierten Patienten noch zunehmen. Damit kann auch der GMI noch größer werden, je länger die Patienten beobachtet werden. Bei den Patienten, die derzeit einen GMI < 1 aufweisen, waren zum Zeitpunkt der Analyse sechs von 15 Patienten gemäß Einschätzung des Prüfarztes und acht von 15 Patienten gemäß Einschätzung des IRC zensiert.

Das Hazard Ratio (HR) für die Analyse gemäß Einschätzung des IRC beträgt 0,284, dies bedeutet, dass das Risiko für eine kürzere progressionsfreie Zeit unter Larotrectinib gegenüber der vorherigen Therapie um 71,6% geringer ist.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Jeweils mehr als die Hälfte aller Patienten zeigte einen GMI $\geq 1,33$.

Die Resultate über alle Subgruppen mit einer ausreichenden Patientenzahl hinweg sind konsistent zu denen der Gesamtpopulation.

Morbidität: Gesamtansprechrates (ORR)

Unter der Behandlung mit Larotrectinib zeigte sich bei Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) eine Gesamtansprechrates (ORR) von 72% (95%-KI: 62%; 81%), definiert als vollständiges Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR) oder Surgical Complete Response (sCR).

Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Für die 48 Patienten mit zusätzlichen genomischen Aberrationen zeigte sich eine ORR von 58,3%, die 37 Patienten ohne weitere genomische Aberrationen wiesen eine ORR von 84% auf; es konnten insbesondere keine Assoziationen mit anderen bekannten onkogenen Treiber Mutationen festgestellt werden. Die Ansprechrates war somit für beide Patientengruppen hoch.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) betrug die ORR basierend auf der Bewertung des Prüfarztes 79% (95%-KI: 72%; 85%). Damit bestätigen diese Ergebnisse die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

Die ORR wurde bei Patienten mit primärem ZNS-Tumor durch den Prüfarzt beurteilt. Sie lag zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) bei 11% (ein Patient von neun Patienten in der SAS3-Auswertungspopulation; 95%-KI: 0%; 48%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 (N=18) erhöhte sich die ORR auf 36% (fünf Patienten von 14 auswertbaren Patienten; 95%-KI: 13%; 65%). Alle anderen Patienten wiesen eine Stable Disease auf; kein Patient war primär progredient.

Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) betrug in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) 1,81 Monate (Q1; Q3: 1,71; 1,94 Monate). Bei 82% der Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen wurde dieses spätestens nach 2 Monaten beobachtet. Dieses schnelle Ansprechen ermöglicht eine frühe Einschätzung, ob die Therapie für den Patienten wirksam ist oder nicht.

Für die TTR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) vor. Für den Patienten mit primärem ZNS-Tumor, der ein Ansprechen unter Larotrectinib erreichte, lag die mediane TTR bei 1,68 Monaten.

Morbidität: Dauer des Gesamtansprechens (DOR)

Die mediane Dauer des Gesamtansprechens (DOR) gemäß IRC-Einschätzung wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) noch nicht erreicht (95%-KI: 17,3 Monate; NE). Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Dauer des Follow-up

12,7 Monate (Q1; Q3: 7,4; 20,3 Monate). Zum Zeitpunkt 6 Monate betrug die DOR-Rate 88%, zum Zeitpunkt 12 Monate betrug sie 75%.

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt DOR zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede. Die mediane DOR wurde für die meisten Subgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Für die Subgruppen, für die die mediane DOR bereits erreicht wurde, lag sie zwischen 9,49 und 25,63 Monaten.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juli 2018 (N=9) wies ein Patient mit primärem ZNS-Tumor ein Ansprechen auf Larotrectinib auf und wurde für die Analyse der DOR zensiert. Die DOR für diesen Patienten beträgt mindestens 2 Monate. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Februar 2019 (N=18) wiesen drei Patienten ein Ansprechen auf, zwei dieser Patienten lebten noch zum Datenschnitt ohne dokumentierte Krankheitsprogression. Die DOR lag bei diesen drei Patienten zwischen 2,6 und 5,5 Monaten.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) betrug die mediane DOR knapp drei Jahre (35,2 Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 90%, zu 12 Monaten betrug sie 80%. Die Raten der DOR der ESMO 2019-Auswertungspopulation bestätigen die Ergebnisse für die ePAS2-Auswertungspopulation.

Die Gesamtansprechraten und Ansprechdauer nach Tumortyp und Altersgruppe zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Gesamtansprechraten und Ansprechdauer nach Tumortyp und Altersgruppe zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018

Tumortyp	Patienten (n=102) ^b	ORR		DOR	
		%	95% KI	≥12 Monate	Spanne (Monate)
Weichteilsarkom ^a	21	81 %	58 %; 95 %	78 %	1,9+; 38,7+
Speicheldrüse ^a	17	88 %	64 %; 99 %	91 %	3,7+; 33,7+
Infantiles Fibrosarkom ^a	13	92 %	64 %; 100 %	60 %	1,6+; 17,3+
Schilddrüse ^a	10	70 %	35 %; 93 %	86 %	3,7; 29,8+
Primärer ZNS-Tumor ^b	9	11 %	0 %; 48 %	NR	2,0+
Lunge ^a	7	71 %	29 %; 96 %	75 %	7,4+; 25,8+
Melanom ^a	7	43 %	10 %; 82 %	50 %	1,9+; 23,2+
Kolon ^a	6	33 %	4 %; 78 %	NR	5,6; 9,2+
Gastrointestinaler Stromatumor ^a	4	100 %	40 %; 100 %	67 %	7,4+; 20,0+

Tumortyp	Patienten (n=102) ^b	ORR		DOR	
		%	95% KI	≥12 Monate	Spanne (Monate)
Knochensarkom ^a	2	50 %	1 %; 99 %	0 %	9,5
Cholangiokarzinom ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA
Kongenitales mesoblastisches Nephrom ^a	1	100 %	3 %; 100 %	NR	9,8+
Appendix ^a	1	SD	NA	NA	NA
Brust ^{a, c}	1	PD	NA	NA	NA
Pankreas ^a	1	SD	NA	NA	NA
Altersgruppe	Patienten (n=93)	ORR		DOR	
		%	95% KI	≥12 Monate ^d	Mediane Dauer ^d
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	28	82	63 %; 94 %	65 %	NE (1,58+; 17,28+)
Erwachsene Patienten (≥18 Jahre)	65	68	55 %; 79 %	79 %	NE (1,87+; 38,70+)
^a : Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST 1.1 ^b : Wirksamkeitspopulation ePAS2 (N=93) zuzüglich Patienten mit einem primären ZNS-Tumor. Patienten mit einem primären ZNS-Tumor wurden vom Prüfarzt anhand der RANO- oder RECIST v1.1-Kriterien beurteilt ^c : Nicht-sekretorisch ^d : Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode + bedeutet derzeit laufendes Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; NA: Nicht zutreffend aufgrund einer zu kleinen Anzahl oder fehlendem Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrates; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; PD: Progression; ZNS: Zentrales Nervensystem					

Morbidität: Bestes Gesamtansprechen (BOR)

16% der Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) wiesen ein CR auf, ein Patient (1%) wies ein sCR auf, 55% der Patienten wiesen ein PR auf, 15% der Patienten eine Stable Disease, 10% eine Progression (PD) und für 3% der Patienten war das beste Gesamtansprechen (BOR) noch nicht auswertbar. Die mediane Veränderung der Tumorgroße war eine Abnahme von 66%.

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt BOR zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede.

Gemäß Einschätzung des Prüfarztes wies zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) ein Patient (11%) mit primärem ZNS-Tumor ein PR auf, sieben Patienten (78%) wiesen eine Stable Disease auf und für einen Patienten (11%) war das BOR noch nicht auswertbar. Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 (N=18) wiesen zwei Patienten (11%) mit primären ZNS-Tumoren ein CR als BOR auf, wobei die Bestätigung des Ansprechens noch ausstand. Drei Patienten (17%) wiesen ein bestätigtes PR auf, neun Patienten (50%) wiesen eine Stable

Disease auf. Bei vier Patienten (22%) war das BOR nicht auswertbar, da die Patienten weiterhin in der Studie waren und noch keine Krankheitsbewertung nach Baseline durchgeführt wurde.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) wiesen 12% der Patienten ein bestätigtes CR als BOR auf, zusätzlich stand bei zwei Patienten (1%) die Bestätigung des CR zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch aus. Drei Patienten (2%) wiesen ein sCR auf. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53%) wiesen ein bestätigtes PR auf, zusätzlich war bei 13 Patienten (8%) die Bestätigung des PR noch ausstehend. 12% der Patienten wiesen eine Stable Disease auf, 6% eine PD und 6% der Patienten waren nicht auswertbar oder nicht bestimmbar. Damit bestätigen die Ergebnisse zum Endpunkt BOR im Wesentlichen die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

Morbidität: Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)

Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) betrug in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) 1,84 Monate (Q1; Q3: 1,74; 2,23 Monate). 73% der Patienten mit CR, sCR oder PR als BOR sprachen spätestens nach 2 Monaten an.

Zu dem Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) wies der Patient mit primärem ZNS-Tumor und PR als BOR eine TTBR von 1,68 Monaten auf.

Morbidität: Krankheitskontrollrate (DCR)

Die Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als CR, sCR, PR oder Stable Disease ≥ 16 Wochen, lag in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) bei 85% (95%-KI: 76%; 92%).

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt DCR zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede.

Für Patienten mit primärem ZNS-Tumor lag die DCR zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) bei 67% (95%-KI: 30%; 93%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 (N=18) erhöhte sich die DCR auf 79% (95%-KI: 36%; 83%).

Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte (PRO) werden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten dargestellt, da verschiedene PRO-Messinstrumente für diese Populationen verwendet wurden.

EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Baseline-Wert des globalen Gesundheitszustandes lag im Mittel bei 64,9 Punkten. Die Baseline-Werte der Funktionsskalen lagen im Mittel zwischen 70,1 und 87,2 Punkten. Als Minimal Important Difference (MID) wurde für alle Skalen eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert. Die mittlere beste Veränderung war für alle Funktionen positiv (zwischen 5,8 und 24,6 Punkten), ebenso wie die mediane beste Veränderung, die für alle Funktionen ≥ 0 war (0 bis 17 Punkte). Für den globalen Gesundheitszustand zeigten sich von Zyklus 3 bis Zyklus 13 im Mittel Verbesserungen im Vergleich zu Baseline.

41% der Patienten wiesen ein anhaltende Verbesserung auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes betrug 22,1 Monate. Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,9 und 14,8 Monaten, die mediane Dauer wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde noch nicht erreicht.

EORTC QLQ-C30 – Symptomatik

Die Baseline-Werte der Symptome lagen im Mittel zwischen 10,4 und 35,9 Punkten. Die beste Veränderung gegenüber Baseline war für alle Symptome negativ (-5,0 bis -25,8 Punkte), was einer Abnahme der Symptomatik entspricht. Bis einschließlich Zyklus 16 zeigten alle Symptome im Mittel Verbesserungen oder nur geringe Veränderungen. Ab Zyklus 19 waren nur 10 Patienten oder weniger in die Analyse eingeschlossen, daher müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

EQ-5D-5L VAS

Der Baseline-Wert der EQ-5D-5L visuellen Analogskala (VAS) lag im Mittel bei 69,7 Punkten. Die EQ-5D-5L VAS zeigte im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung bei der Betrachtung der besten Veränderung. Diese betrug im Mittel 16,8 Punkte, der Median betrug 15 Punkte.

Für die VAS zeigte sich von Zyklus 3 bis Zyklus 13 im Mittel eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Verbesserungen von mehr als 10 Punkten wurden zu den Zyklen 5, 7 und 11 erreicht; 10 Punkte entsprechen der validierten MID für den intraindividuellen Vergleich. Ab Zyklus 16 zeigte sich für alle Domänen außer Schmerzen/Unbehagen ein Trend zu einer Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Aufgrund der geringen Fallzahl und den damit verbundenen großen Standardfehlern müssen die Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden.

51% der 35 ausgewerteten Patienten wiesen eine anhaltende Verbesserung auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung betrug 7,4 Monate. Bei 11 der 18 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an (d. h. sie waren zensiert). Die Dauer der Verbesserung lag zwischen 1,8 und 14,8 Monaten, die mediane Dauer wurde nicht erreicht. Neun der 35 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung auf, die mediane Zeit wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten.

PedsQL (Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten)

Die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen lagen bei Patienten <2 Jahren zu Baseline im Mittel zwischen 73,7 und 94,9 Punkten. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung. Die beste Veränderung gegenüber Baseline betrug zwischen 3,7 und 17,9 Punkten.

Für Patienten ≥ 2 Jahre lagen die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen zu Baseline im Mittel zwischen 65,4 und 80,9 Punkten. Die Ausgangswerte der Patienten

≥2 Jahre waren geringer als die Ausgangswerte der Patienten unter 2 Jahren. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung. Die beste Veränderung gegenüber Baseline betrug zwischen 14,4 und 25,9 Punkten.

Elf der 17 Patienten (65%) mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des PedsQL Gesamtscores auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des PedsQL Gesamtscores betrug 3,9 Monate. Bei acht der 11 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an (d. h. sie waren zensiert). Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,08 und 15,8 Monaten, die mediane Dauer wurde nicht erreicht. Drei der 17 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung im PedsQL Gesamtscore auf. Die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung lag zwischen 1,6 und 21,4 Monaten, die mediane Zeit wurde nicht erreicht.

FACES (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale)

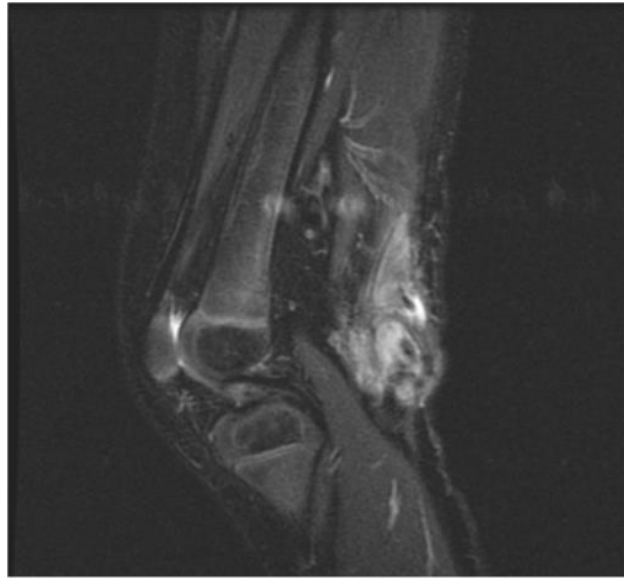
Der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (FACES) für Kinder ab drei Jahren kann die Werte 0 (keine Schmerzen), 2, 4, 6, 8 und 10 (schlimmste Schmerzen) annehmen. Die neun Patienten mit Ausgangswert hatten einen Mittelwert (MW) (Standardabweichung [SD]) von 0,7 (2,0) und einen Interquartilsabstand von 0. Dies bedeutet, dass mindestens sieben der neun Kinder zu Baseline keine Schmerzen aufwiesen. Der minimale Wert zu Baseline war 0 und der maximale Wert zu Baseline war 6. Die durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline betrug zu allen Zyklen weniger als einen Punkt, mit Ausnahme dreier Visiten und dem Behandlungsende.

Fallstudien

Fallstudien belegen zusätzlich eindrucksvoll die Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen sowie die damit verbundene Verbesserung der Symptomatik. Im Fall einer Patientin mit metastasiertem NSCLC, die mit Chemotherapie vorbehandelt worden war, konnte eine Vollremission und damit der vollständige Rückgang aller Krankheitssymptome erzielt werden. Ein weiteres Beispiel ist der Fall einer 2-jährigen Patientin mit IFS im Kniebereich, für die laut Prüfarzt eine Amputation die einzig verbleibende Therapieoption geblieben wäre. Durch Larotrectinib konnte die Tumormasse soweit reduziert werden, dass eine Resektion mit komplettem Funktionserhalt möglich wurde. Weitere Fallstudien sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 beschrieben.



Baseline



Start von Zyklus 3

Abbildung 1: Fallstudie infantiles Fibrosarkom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 1)

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

87% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) wiesen mindestens ein therapiebezogenes unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Therapiebezogene UE vom CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad 3-4 wiesen 13% der Patienten auf. Therapiebezogene schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) traten bei 5% der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, traten ebenfalls bei 5% der Patienten auf, davon wurde nur ein Ereignis als therapiebezogen eingestuft. Insgesamt traten bei vier Patienten UE vom CTCAE-Grad 5 (4%) auf (zwei Patienten hatten eine Progression der Erkrankung, ein Patient eine Darmperforation und ein Patient eine Dünndarmobstruktion).

56% der Patienten mit primärem ZNS-Tumoren wiesen in der SAS3-Auswertungspopulation (N=9) mindestens ein therapiebezogenes UE auf, doch bei lediglich 11% handelte es sich um ein therapiebezogenes UE vom maximalen CTCAE-Grad 3-4. SUE traten bei 33% der Patienten auf. Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung. Es traten keine UE vom maximalen CTCAE Grad 5 auf.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) wiesen 79% mindestens ein therapiebezogenes UE auf. Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 wiesen 13% der Patienten auf. 4% der Patienten wiesen therapiebezogene SUE auf. Therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wiesen 1% der Patienten auf. UE vom CTCAE-Grad 5 traten bei 4% der Patienten auf. Insgesamt sind die Ergebnisse der ESMO 2019-Auswertungspopulation vergleichbar zu den Ergebnissen der ePAS2-Auswertungspopulation.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

In der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) waren die häufigsten auftretenden PTs (>20%) Fatigue (40%), Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (38%) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (34%), Husten (35%), Obstipation (32%), Diarrhö (31%), Übelkeit (31%), Schwindelgefühl (31%), Anämie (30%), Erbrechen (27%) sowie Fieber (23%). Bei den hier aufgeführten UE nach SOC und PT handelt es sich nicht um die rein therapiebezogenen UE. Daher stehen diese UE auch teilweise mit dem onkologischen Krankheitsbild in Zusammenhang.

Die in der ESMO 2019-Auswertungspopulation auftretenden häufigsten PT stimmen mit denen der ePAS2-Auswertungspopulation überein.

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT

Zu den häufigsten UE vom CTCAE-Grad 3-4 in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) zählten die PT Anämie (10%), erniedrigte Neutrophilenzahl (11%), Hypophosphatämie (5%), erhöhtes Gewicht (6%) und Sepsis (5%). Die am häufigsten auftretenden SOC waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (23%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17%), Untersuchungen (15%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (14%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8%), Erkrankungen des Nervensystems (6%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (6%) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (5%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Zu den häufigsten SUE unter Larotrectinib in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) zählte der PT Fieber (5%). Die am häufigsten auftretenden SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (8%) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (4%).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT

UE, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, waren für die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) die folgenden PT: Progression einer Erkrankung (1%), ALT erhöht (1%), AST erhöht (1%), Darmperforation (1%), Ikterus und Dünndarmobstruktion (1%).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Neurologische UE von speziellem Interesse traten bei 56% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) auf und waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2. Zu den häufigsten neurologischen UE von speziellem Interesse ($\geq 5\%$) in der ePAS2-Auswertungspopulation zählten die PT Schwindelgefühl (31%), periphere sensorische Neuropathie (11%), Parästhesie (10%), Angst (8%), periphere Neuropathie (6%) und

Gangstörung (5%). Bei 4% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) traten neurologische UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4 auf (Parästhesie [2%], Schwindelgefühl [1%], Enzephalopathie [1%] und periphere sensorische Neuropathie [1%]).

Zu den anderen UE von speziellem Interesse gehörten eine Erhöhung der ALT (58%) und AST (54%), Neutropenie (37%), eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (35%) und Leukopenie (31%). Die auftretenden UE waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2.

Die Ergebnisse zu den UE sind in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (Wirksamkeitspopulation solide Tumore ohne primäre ZNS Tumore)		Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion		Overall Safety	
	Datenschnitt					
	30. Juli 2018 (N=93)	19. Februar 2019 (N=159)	30. Juli 2018 (N=137)	19. Februar 2019 (N=187)	30. Juli 2018 (N=208)	19. Februar 2019 (N=260)
UE, n (%)						
UE	92 (99)	154 (97)	133 (97)	176 (94)	203 (98)	247 (95)
Therapie- bezogene ^a UE	81 (87)	125 (79)	114 (83)	141 (75)	167 (80)	194 (75)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	51 (55)	78 (49)	61 (45)	86 (46)	103 (50)	128 (49)
Therapie- bezogene ^a UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	12 (13)	20 (13)	14 (10)	22 (12)	27 (13)	35 (13)
SUE	31 (33)	49 (31)	38 (28)	54 (29)	70 (34)	86 (33)
Therapie- bezogene ^a SUE	5 (5)	7 (4)	7 (5)	8 (4)	12 (6)	13 (5)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	5 (5)	10 (6)	5 (4)	10 (5)	23 (11)	28 (11)
Therapie- bezogene ^a UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (1)	5 (2)	6 (2)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (Wirksamkeitspopulation solide Tumore ohne primäre ZNS Tumore)		Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion		Overall Safety	
	Datenschnitt					
	30. Juli 2018 (N=93)	19. Februar 2019 (N=159)	30. Juli 2018 (N=137)	19. Februar 2019 (N=187)	30. Juli 2018 (N=208)	19. Februar 2019 (N=260)
UE vom CTCAE ^b -Grad 5	4 (4)	6 (4)	4 (3)	6 (3)	12 (6)	14 (5)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. a: Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei dem Anwendungsgebiet von Larotrectinib handelt es sich um eine besondere und bislang einzigartige Indikation in der onkologischen Arzneimitteltherapie. Die Indikation stellt nicht auf einzelne Tumorerkrankungen ab, sondern umfasst sämtliche soliden Tumoren, sofern eine *NTRK*-Genfusion als Anwendungsvoraussetzung vorliegt.

Die Anwendung betrifft eine Krankheitssituation, in der keine zufriedenstellende Therapie mehr verfügbar ist, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr günstig oder – insbesondere bei Kindern – nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Amputationen, beeinflusst werden. Es handelt sich daher um eine Zielpopulation mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf.

TRK-Fusionskrebs tritt sehr selten auf (sogenannte „ultra-rare“ disease). Doch trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und obwohl einige der Tumorhistologien vom COMP als ODD ausgewiesen wurden (Weichteilsarkom einschließlich IFS und GIST, Speicheldrüsen- und papilläres Schilddrüsenkarzinom, Gliom), konnte die EMA auf Grund technischer bzw. rechtlicher Kriterien keine ODD für Larotrectinib in der tumorübergreifenden Indikation vergeben.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der gepoolten Evidenz dreier einarmiger klinischer Studien, die auch für die europäische Zulassung herangezogen wurde. Dies stellt die derzeit best-verfügbare Evidenz dar. Die in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen stellen etablierte Endpunkte in onkologischen Studien dar.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung, des hohen medizinischen Bedarfs, der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse alternativer Therapien und der gezeigten außergewöhnlichen Wirksamkeit von Larotrectinib ist die im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz aus Sicht von BAYER für die Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT angemessen.

BAYER leitet für die Aussagesicherheit des Zusatznutzens einen „Anhaltspunkt“ ab.

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Larotrectinib lässt sich festhalten, dass ein sehr hoher Anteil der Patienten (72% mit PR oder CR) schnell (Median: 1,81 Monate), deutlich (mediane Tumorreduktion: 66%) und langanhaltend (mediane DOR ESMO 2019: 35,2 Monate) auf die Therapie mit Larotrectinib ansprach.

Patienten ohne „zufriedenstellende Therapieoption“ gelten überwiegend als austherapiert, d. h. für sie verbleibt keine Therapieoption, die eine klinisch relevante Wirksamkeit erwarten lässt. In dieser Situation ist daher ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls im Vergleich zur systemischen Vortherapie bemerkenswert und patientenrelevant.

Aus Patientensicht sind u. a. folgende Effekte als dramatisch einzuordnen:

- Das mediane Überleben in diesem schwerstkranken Kollektiv wurde erst im letzten Datenschnitt erreicht und beträgt 44,4 Monate (Datenschnitt ESMO 2019).
- Im intraindividuellen Vergleich wurde das PFS bei 30,2% der Patienten um mindestens das Fünffache im Vergleich zur letzten systemischen Vortherapie verlängert ($GMI \geq 5$).
- 16 Patienten, d. h. jeder sechste, erzielten eine Vollremission, darunter sechs Patienten mit mindestens drei systemischen Vortherapien.
- Fallstudien belegen eindrucksvoll die Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen sowie die damit verbundene Verbesserung der Symptomatik.
- 22 pädiatrische Patienten wurden identifiziert, für die beim Einschluss in die Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden Operation bestand. Bei keinem dieser Patienten wurde bis zum ePAS2 Datenschnitt eine Amputation durchgeführt.

In der Erhebung der Lebensqualität und Symptomlast zeigt sich insgesamt eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung über die Zeit, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern.

Die Studiendaten zeigen eine gute Verträglichkeit von Larotrectinib, insbesondere unter Berücksichtigung der z. T. mehrfach vorbehandelten Patienten sowie der besonders vulnerablen Patientengruppe der Kinder.

Die in den Studien gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“ in diesem Ausmaß nicht zu erwarten gewesen.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Larotrectinib in einer für die Patienten nahezu hoffnungslosen Therapiesituation zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Larotrectinib führt bei einem sehr hohen Anteil der schwerkranken Patienten zu einem sehr schnellen und langhaltenden Ansprechen auf die Therapie, verbunden mit einer Überlebensdauer von mehr als 40 Monaten. Darüber hinaus ist Larotrectinib sehr gut verträglich.

Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Therapiesituation, des Schweregrads und der Seltenheit der Erkrankung zeigt Larotrectinib auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten im Anwendungsgebiet. Allerdings erlaubt die Studiensituation aufgrund fehlender Vergleichsarme formal keine Quantifizierung. Deswegen leitet BAYER einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Larotrectinib ab, dessen Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt zu werten ist.

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).

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.

Das vorliegende Modul dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Larotrectinib (Vitrakvi®) im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Larotrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet,

- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 [der Fachinformation]) (1).

Larotrectinib ist der erste in Deutschland zugelassene Wirkstoff zur tumoragnostischen Behandlung, d. h. Larotrectinib kann unabhängig von Tumorlokalisierung und -histologie angewendet werden, wenn die genannten Zulassungsvoraussetzungen erfüllt werden. Trotz der Seltenheit von TRK-Fusionskrebs (sogenannte „ultra rare disease, (2)) und des hohen therapeutischen Bedarfs (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) konnte die EMA keine ODD für Larotrectinib vergeben. Der Grund hierfür ist, dass die Richtlinien der Europäischen

Kommission zur Vergabe einer ODD (ENTR/6283/00 Rev 04) den Fall eines tumoragnostischen Anwendungsgebiets nicht vorsehen (3). Gemäß Richtlinie hängt der Orphan-Status u. a. mit der Pathophysiologie und Histopathologie der Erkrankung zusammen. Diese Merkmale rücken im Falle einer tumoragnostischen Indikation jedoch in den Hintergrund – Patienten, die z. B. für eine Behandlung mit Larotrectinib infrage kommen, werden anhand eines Biomarkers identifiziert, nicht jedoch anhand der Tumorentität oder -histologie. Diese technischen bzw. rechtlichen Kriterien sind für die EMA bindend und waren für die Entscheidung ausschlaggebend. Für die Tumorarten Weichteilsarkome (inkl. den Subtypen, wie z. B. Infantiles Fibrosarkom [IFS] und Gastrointestinaler Stromatumor [GIST]), Speicheldrüsenkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und Gliome wurde jedoch vom Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) jeweils eine ODD ausgewiesen (4-7). Für diese Indikationen sind die grundsätzlichen Kriterien einer ODD unabhängig des *NTRK*-Genfusionsstatus erfüllt. Aufgrund des tumoragnostischen Anwendungsgebiets mussten die ODD jedoch zurückgezogen werden.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Larotrectinib im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V müssen somit Vergleiche gegenüber der zVT erbracht werden. Für das vorliegende Anwendungsgebiet benannte der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs Best Supportive Care als zVT (8). BAYER dagegen sieht hier eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Aufgrund der Seltenheit und histologischen Vielfalt von *NTRK*-Genfusionen sowie die histologie-übergreifende Wirksamkeit von Larotrectinib sowie der heterogenen, patientenindividuellen Vergleichstherapien ist eine RCT nicht realisierbar. Aufgrund des bereits in der frühen Entwicklungsphase gezeigten positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils erfolgte die Zulassung von Larotrectinib sowohl in den USA seitens der Food and Drug Administration (FDA) als auch in Europa seitens der EMA auf Basis der gepoolten Evidenz aus den durchgeführten einarmigen Phase-I- und Phase-II-Studien: LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die Zulassungsbehörden haben das Basket-Design für die Zulassung akzeptiert. Die Haupthypothese einer Basket-Studie basiert auf der Annahme, dass ein molekularer Marker oder onkogener Treiber das Ansprechen auf die Therapie ungeachtet der Tumorlokalisierung bzw. -histologie bestimmt (9). Im Vergleich hierzu werden bei einer RCT in der Regel Patienten mit gleicher histologischer Tumorart eingeschlossen (10). Da in Basket-Studien Patienten mit unterschiedlichen Tumorhistologien und -lokalisationen auf die Wirkung eines gemeinsamen Arzneimittels untersucht werden, ist ein direkter Vergleich gegenüber einem Komparator kaum durchführbar, da dieser in Abhängigkeit der Erkrankung und deren Stadium variiert.

Die Durchführung von RCT, obwohl wünschenswert, ist in der vorliegenden relevanten Patientenpopulation aufgrund der geringen Inzidenz der *NTRK*-Genfusion, verteilt über eine Vielzahl an Tumorentitäten, den sehr diversen natürlichen Verläufen der verschiedenen Tumorentitäten, den Unterschieden hinsichtlich der Vorbehandlungen bei den betroffenen Patienten und der Vielzahl an potentiellen Vergleichstherapien als nicht realisierbar. Bei verbreiteten Krebsarten, wie z. B. dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small Cell

Lung Carcinoma, NSCLC) oder dem Kolorektalkarzinom (Colorectal Carcinoma, CRC), bei denen die für eine statistische Auswertung notwendigen Patientenzahlen erreicht werden könnten, ist die Inzidenz der *NTRK*-Genfusionen sehr niedrig (11). Durchzuführende RCT in diesen Indikationen müssten durch die aufwändige Screening-Phase über einen sehr langen Zeitraum verlaufen und je nach Therapielinie unterschiedliche Vergleichstherapien mitführen, so dass Ergebnisse erst sehr spät vorliegen würden. In der frühen Entwicklungsphase wurden für Larotrectinib so hohe Ansprechraten beobachtet, dass a) die Equipoise als ethische Voraussetzung für die Durchführung einer RCT nicht erfüllt wäre und b) das Studiendesign ein Cross-over gewähren müsste, was zusätzliches Verzerrungspotential in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben nach sich zieht. Darüber hinaus mögen nur wenige Patienten bereit sein, sich in einer kontrollierten Studie mit Placebo oder Standardtherapie behandeln zu lassen, wenn frühe Studien bereits so hohe Ansprechraten einer neuen Behandlungsoption gezeigt haben. Sowohl die EMA als auch die FDA sind sich der besonderen Herausforderungen bei der Planung von RCT im Anwendungsgebiet bewusst. Aufgrund der genannten Gründe sieht die FDA die Durchführung einer RCT für einen Nachweis, dass die Behandlung mit Larotrectinib zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einem TRK-Fusionskrebs führt, als nicht realisierbar („feasible“) bzw. angemessen („appropriate“) an (12).

In den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurde aus diesen Gründen kein Vergleichsarm mitgeführt, die Nutzenbewertung findet ebenfalls auf Grundlage dieser einarmigen Zulassungsstudien statt.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Es wurde eine systematische Recherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach RCT und nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Ein- und Ausschlusskriterien für RCT und weitere Untersuchungen mit Larotrectinib wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, den Endpunkten, der Studiendauer, dem Studientyp und dem Publikationstyp definiert (siehe Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7).

Tabelle 4-6: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Larotrectinib

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Patientenpopulation	E1 Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	A1 Abweichende Patientenpopulation
Intervention	E2 Monotherapie mit Larotrectinib: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 100 mg 2x täglich • Kinder: 100 mg/m² KOF 2x täglich, jedoch maximal 100 mg 2x täglich 	A2 Abweichende Intervention
Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
Endpunkte	E4 Patientenrelevante Endpunkte zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	E6 Randomisierte kontrollierte Studien	A6 Abweichender Studientyp
Publikationstyp	E7 Vollpublikation oder Studienbericht mit Ergebnissen verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen	A7 Abweichender Publikationstyp
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KOF: Körperoberfläche; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase		

Tabelle 4-7: Übersicht zu prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Larotrectinib

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Patientenpopulation	<p>E1</p> <p>Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen 	<p>A1</p> <p>Abweichende Patientenpopulation</p>
Intervention	<p>E2</p> <p>Monotherapie mit Larotrectinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene: 100 mg 2x täglich • Kinder: 100 mg/m² KOF 2x täglich, jedoch maximal 100 mg 2x täglich 	<p>A2</p> <p>Abweichende Intervention</p>
Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
Endpunkte	<p>E4</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	<p>A4</p> <p>Keine patientenrelevanten Endpunkte</p>
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Studientyp	<p>E6</p> <p>Nicht randomisierte, interventionelle, prospektive Studien</p>	<p>A6</p> <p>Abweichender Studientyp</p>
Publikationstyp	<p>E7</p> <p>Vollpublikation oder Studienbericht mit Ergebnissen verfügbar, welche den Kriterien des CONSORT-Statements^a genügen</p>	<p>A7</p> <p>Abweichender Publikationstyp</p>
<p>a: Das TREND-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement. Es wurde davon ausgegangen, dass nicht-randomisierte Studien somit auch adäquat durch das CONSORT-Statement beschrieben werden können. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KOF: Körperoberfläche; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</p>		

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 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 systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte über die Suchplattform OVID® in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane. Es fand eine Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mittels dem Wirkstoff bzw. Handelsnamen und Entwicklungscodes statt. Eine Eingrenzung auf die Indikation und RCT (z. B. mittels Wong-Filter) wurde nicht vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR, ICTRP und PharmNet.Bund wurden nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimitteln durchsucht. Die an das jeweilige Register angepassten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels, Abstracts und der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Tabelle 4-6 bzw. Tabelle 4-7 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion und ggf. Miteinbeziehung einer dritten Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge wurden bei Relevanz in die Nutzenbewertung mit eingeschlossen; nicht relevante Publikationen wurde ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene umfasste:

- Verblindung der Patienten,
- Verblindung der behandelnden Personen,
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung und

- Sonstige Aspekte.

Da es sich bei den für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Larotrectinib identifizierten relevanten Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 jeweils um nicht-randomisierte, einarmige und damit nicht-vergleichende Studien handelt, war eine Bewertung der folgenden Aspekte nicht zutreffend:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*),
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*),
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*) und
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*).

Die Beurteilung von Verzerrungsaspekten der Ergebnisse auf Endpunktebene erfolgte auf Basis der folgenden Vorgaben in der Dossiervorlage (siehe Anhang 4-F):

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgte nicht, aufgrund des Vorliegens nicht-randomisierter, nicht-vergleichender Studien.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

Statements³ 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 in der Literaturrecherche identifizierten und für diese Nutzenbewertung relevanten Studien wurden anhand des CONSORT-Statements beurteilt. Zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wurden dabei die Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements sowie Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart herangezogen. Alle relevanten Informationen sind in Anhang 4-E hinterlegt. Kriterien, die für nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studien nicht zutreffend sind, wurden entsprechend gekennzeichnet.

Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement wurde zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien nicht verwendet, da dieses zur Beschreibung von epidemiologischen Beobachtungsstudien entwickelt wurde. Das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement, es wurde davon ausgegangen, dass nicht-randomisierte Studien somit auch adäquat durch das CONSORT-Statement beschrieben werden können.

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)

³ 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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003

Wie schon im Zulassungsprozess der FDA, so verwendete auch die EMA die gepoolte Auswertung der drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib. Die Auswertungen wurden gemäß den Vorgaben aus dem statistischen Analyseplan (SAP) für die studienübergreifende Analyse durchgeführt (13, 14). Analog zum Vorgehen bei der US- und EU-Zulassung, wurde auch in dieser Nutzenbewertung die Evidenz über alle drei Studien hinweg dargestellt. Dies erscheint aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der konsistenten Ergebnisse der Einzelstudien sachgerecht.

Datenschnitte und Analysepopulationen

Datenschnitt 30. Juli 2018

Analyse der Wirksamkeit

Die in diesem Nutzendossier dargestellten Analysen der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 basierten primär auf dem Datenschnitt vom 30. Juli 2018. Von den bislang für die Arzneimittelzulassung verwendeten Auswertungspopulationen wurde für die Nutzenbewertung die umfassendste Evidenzbasis bereitgestellt. Die Zulassung von Larotrectinib durch die FDA basierte auf einen Studienpool von 55 auswertbaren Patienten aus den drei Studien (Primary Analysis Set [PAS], Bewertung des Tumoransprechens durch das IRC verfügbar). Für die Zulassung bei der EMA wurde ein Studienpool von 73 Patienten (Extended Primary Analysis Set [ePAS]) bzw. nach Aktualisierung des Datensatzes 93 Patienten herangezogen. Die Auswertungspopulation, die 93 Patienten umfasste, wurde mit **ePAS2-Auswertungspopulation** bezeichnet (siehe Tabelle 4-8). Patienten mit primären ZNS-Tumoren wurden zudem separat in der sogenannten **SAS3-Auswertungspopulation** (Supplementary Analysis Set 3) ausgewertet, da diese anhand unterschiedlicher Kriterien zur radiologischen Beurteilung der Remission bewertet wurden. Die **ePAS2-Auswertungspopulation** ist der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aktuellste verfügbare Datenschnitt, bei dem die Bewertung des Tumoransprechens durch das IRC vorgenommen wurde. Für keine der drei Studien ist die Nachbeobachtung abgeschlossen; für die Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 werden noch Patienten rekrutiert.

Analyse der Sicherheit

Für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib lagen für die gepoolten Analysen zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 drei Auswertungspopulationen vor (siehe Tabelle 4-9). Die erste umfasste alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion, die auch in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, also der **ePAS2-Auswertungspopulation**. Die zweite Auswertungspopulation beinhaltete **alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion**, unabhängig davon, ob die Patienten im ePAS2-Datenschnitt enthalten waren oder nicht. Die dritte Auswertungspopulation umfasste alle mit Larotrectinib behandelten Patienten, unabhängig

davon, ob diese eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen oder nicht (**Overall Safety-Auswertungspopulation**). Für die Analyse der Sicherheit der Patienten mit primären ZNS-Tumoren lagen Daten für die **SAS3-Auswertungspopulation** (N=9) und die **ZNS Overall Safety-Auswertungspopulation** (N=15) vor.

Datenschnitt 19. Februar 2019

Analyse der Wirksamkeit

Für die Präsentation der Studienergebnisse beim European Society for Medical Oncology (ESMO) Fachkongress 2019 gab es eine weitere Auswertungspopulation, die 159 Patienten umfasste und auf dem Datenschnitt des 19. Februar 2019 beruhte (**ESMO 2019-Auswertungspopulation**). Allerdings gab es noch nicht für alle Patienten eine Tumorbewertung durch das IRC. Daher wurde die beim ESMO 2019 präsentierte Auswertungspopulation nur ergänzend zur ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt. Primäre Auswertungspopulation für die Nutzenbewertung stellte die ePAS2-Auswertungspopulation dar. Auch für die SAS3-Auswertungspopulation erfolgte eine neue Auswertung der Daten, die auf dem Datenschnitt am 19. Februar 2019 beruhte. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der SAS3-Auswertungspopulation zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 wurden beide Datenschnitte in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Analyse der Sicherheit

Für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib lagen für die gepoolten Analysen zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 analog zum vorherigen Datenschnitt drei Auswertungspopulationen vor (siehe Tabelle 4-9). Sicherheitsanalysen für die Patienten, die die empfohlene Dosis Larotrectinib erhalten haben (ePAS2: 82 Patienten, alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion: 125 Patienten und Overall Safety: 167 Patienten), sind in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-8: Gepoolte Auswertungspopulationen für die Wirksamkeitsanalyse von Larotrectinib

Auswertungs- population	Definition	Anlass	N
Datenschnitt 30. Juli 2018			
Primary Analysis Set (PAS)	Patienten <ul style="list-style-type: none"> • mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion • ohne ZNS-Primärtumor mit einer (oder mehreren) messbaren Läsion zu Baseline gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt • mit mindestens einer Dosis Larotrectinib 	Arzneimittel- zulassung FDA	N=55

Auswertungs- population	Definition	Anlass	N
Supplementary Analysis Set 1 (SAS1)	Patienten, die die Kriterien für PAS erfüllen, aber erst nach den ersten 55 Patienten eingeschlossen wurden (N nimmt im Laufe der Zeit weiter zu) Subpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> SAS1A (SAS1-Patienten die am 17. Juli 2017 oder davor mit der Behandlung begonnen haben) SAS1B (SAS1-Patienten, die die Behandlung nach dem 17. Juli 2017 und vor oder am 19. Februar 2018 begonnen haben; IRC-Bewertung vorhanden) SAS1C (SAS1-Patienten, die die Behandlung nach dem 19. Februar 2018 und vor oder am 30. Juli 2018 begonnen haben) 		N=66 N=18 N=20 N=28
Extended Primary Analysis Set (ePAS)	PAS (N=55) + SAS1A (N=18)	Einreichung EMA (initial)	N=73
Extended Primary Analysis Set 2 (ePAS2)	PAS (N=55) + SAS1A (N=18) + SAS1B (N=20)	Nachforderung EMA	N=93
ESMO 2018	PAS (N=55) + SAS1A (N=18) + SAS1B (N=20) + SAS1C (N=28)	ESMO Kongress 2018	N=122 ^a
Supplementary Analysis Set 2 (SAS2)	Patienten, die die Kriterien für PAS erfüllen mit Ausnahme des Kriteriums für eine messbare Erkrankung		N=7
Supplementary Analysis Set 3 (SAS3)	Patienten, die die Kriterien für PAS erfüllen mit der Ausnahme, dass sie einen primären ZNS-Tumor haben		N=9
Pädiatrische Patienten ASCO 2019	Pädiatrische Patienten (<18 Jahre) mit <i>NTRK</i> -Genfusion	ASCO Meeting 2019	N=38 ^a
Erwachsene Patienten ASCO 2019	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit <i>NTRK</i> -Genfusion	ASCO Meeting 2019	N=83
Datenschnitt 19. Februar 2019			
Primary Analysis Set (PAS)	Patienten <ul style="list-style-type: none"> mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion ohne ZNS-Primärtumor mit einer (oder mehreren) messbaren Läsion zu Baseline gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt mit mindestens einer Dosis Larotrectinib 	ESMO Kongress 2019	N=55
Supplementary Analysis Set 1 (SAS1)	Patienten, die die Kriterien für PAS erfüllen, aber erst nach den ersten 55 Patienten eingeschlossen wurden (N nimmt im Laufe der Zeit weiter zu) Subpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> SAS1A-C (SAS1-Patienten die am 30. Juli 2018 oder davor mit der Behandlung begonnen haben) 		N=104 N=67

Auswertungs- population	Definition	Anlass	N
	<ul style="list-style-type: none"> SAS1D (SAS1-Patienten, die die Behandlung nach dem 30. Juli 2018 und vor oder am 19. Februar 2019 begonnen haben) 		N=37
ESMO 2019	PAS (N=55) + SAS1 (N=104)	ESMO Kongress 2019	N=159
Supplementary Analysis Set 3 (SAS3)	Patienten, die die Kriterien für PAS erfüllen mit der Ausnahme, dass sie einen primären ZNS-Tumor haben	ESMO Kongress 2019	N=18
<p>a: Ein Patient wurde aus der Analyse entfernt, da widersprüchliche Angaben zum <i>NTRK</i>-Genfusionsstatus vorlagen. ASCO: American Society of Clinical Oncology; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology, FDA: Food and Drug Administration; IRC: Independent Review Committee; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PAS: Primary Analysis Set; SAS: Supplementary Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (15, 16)</p>			

Tabelle 4-9: Gepoolte Auswertungspopulationen für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib

Auswertungs- population	Beschreibung	N
Datenschnitt 30. Juli 2018		
Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion	Entspricht der ePAS2-Auswertungspopulation	N=93 ^a
Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, unabhängig davon, ob sie in der ePAS2-Auswertungspopulation enthalten sind oder nicht ePAS2 (N=93) + SAS1C (N=28) + SAS2 (N=7) + SAS3 (N=9)	N=137 ^a
Overall Safety	Alle behandelten Patienten, inkl. und exkl. <i>NTRK</i> -Genfusion	N=208 ^a
SAS3	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion und primärem ZNS-Tumor.	N=9
ZNS Overall Safety	Alle Patienten mit primärem ZNS-Tumor.	N=15
Pädiatrische Patienten ASCO 2019	Pädiatrische Patienten (<18 Jahre) mit mindestens einer Dosis Larotrectinib	N=56
Erwachsene Patienten ASCO 2019	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit mindestens einer Dosis Larotrectinib	N=152

Auswertungs- population	Beschreibung	N
Datenschnitt 19. Februar 2019		
Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion	Entspricht der ESMO 2019-Auswertungspopulation	N=159
Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion, unabhängig davon, ob sie in der ESMO 2019-Auswertungspopulation enthalten waren oder nicht	N=187
Overall Safety	Alle behandelten Patienten, inkl. und exkl. <i>NTRK</i> -Genfusion	N=260
<p>a: Die in der Fachinformation präsentierten Sicherheitsanalysen für die Patienten, die die empfohlene Dosis Larotrectinib erhalten haben (ePAS2: 82 Patienten, alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion: 125 Patienten und Overall Safety: 167 Patienten), sind in Modul 5 zu finden.</p> <p>ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SAS: Supplementary Analysis Set</p> <p>Quelle: (15, 16)</p>		

Darstellung der Evidenz

Für die gepoolte Auswertung wurde sowohl eine Tumorart-übergreifende als auch eine Tumorart-spezifische Darstellung gewählt. Eine Übersicht der Evidenzdarstellung ist in Tabelle 4-10 zu finden.

Tumorart-übergreifende Darstellung

Die primäre Darstellung der vorliegenden Evidenz erfolgte gepoolt über die drei Studien und alle Tumorentitäten hinweg. Hierzu wurde für die Analyse der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte primär die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) herangezogen. Patienten mit primären ZNS-Primärtumoren wurden zudem separat in der SAS3-Auswertungspopulation dargestellt (N=9). Die ESMO 2019-Auswertungspopulation, die 159 Patienten umfasst und auf dem Datenschnitt am 19. Februar 2019 beruht, wurde ergänzend zur ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt. Bei Endpunkten zum Tumorsprechen wurden für die primäre ePAS2-Auswertungspopulation sowohl Ergebnisse nach Einschätzung durch das IRC als auch nach Prüfarzt-Einschätzung berichtet. Für Sicherheitsendpunkte wurden zusätzlich zu der ePAS2-Auswertungspopulation breitere Populationen betrachtet: Alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion und die Overall Safety-Auswertungspopulation.

Die Subgruppenanalysen wurden ebenfalls basierend auf der ePAS2-Auswertungspopulation durchgeführt. Die Subgruppenanalysen der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurde zusätzlich auf der Overall Safety-Auswertungspopulation durchgeführt (N=208). Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren wurden aufgrund der geringen Patientenzahl keine Subgruppenanalysen dargestellt. Für die ESMO 2019-Auswertungspopulation lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Tumorart-spezifische Darstellung

Zusätzlich zur Tumorart-unabhängigen Darstellung wurden die gepoolten Studienergebnisse für verschiedene Endpunkte auch nach der Primärdiagnose gruppiert, sofern mindestens 10 Patienten gemeinsam ausgewertet werden können: (ePAS2: Weichteilsarkom [N=21], Speicheldrüsenkarzinom [N=17], IFS [N=13], Schilddrüsenkarzinom [N=10]). Für die Darstellung nach Tumorlokalisation wurde für die Wirksamkeitsanalyse die ePAS2-Auswertungspopulation verwendet, für die Sicherheitsanalyse wurde die ePAS2- und die Overall Safety-Auswertungspopulation verwendet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen je Tumorentität (und Fragebogen für die PRO) erfolgte allerdings keine Darstellung der Ereigniszeitanalysen und der PRO getrennt nach Tumorentität. Auch Subgruppenanalysen wurden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit einer spezifischen Tumorentität nicht durchgeführt. Für Tumorentitäten mit weniger als 10 Patienten im Studienpool erschien eine aggregierte Ergebnisdarstellung nicht zielführend. Für diese Patienten(-gruppen) wurde eine deskriptive Beschreibung der aggregierten Daten durchgeführt, sofern diese vorlagen.

Pädiatrische und erwachsene Patienten

Neben der Tumorart-spezifischen Darstellung wurden zudem pädiatrische und erwachsene Patienten separat dargestellt. Eine separate Beschreibung der Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patienten erfolgte zunächst anhand der ePAS2-Auswertungspopulation. Zusätzlich wurden Daten, die auf dem ASCO 2019 präsentiert wurden, dargestellt.

Tabelle 4-10: Darstellung der Evidenz im Nutzendossier

Art der Darstellung	Auswertungspopulation	Endpunkte	Subgruppen	Analysen
Tumorart-übergreifende Darstellung	Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Endpunkte zum Tumoransprechen (ORR, BOR, TTR, TTBR, DOR, DCR) • PRO (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und EQ-5D VAS, PedsQL und FACES) 	<p>Subgruppen (falls sinnvoll)^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen • Geschlecht • ECOG PS • Baseline-Krankheitsstatus • Anzahl an vorherigen systemischen Therapien • Primärdiagnose <p>Für ORR wurden zudem alle weiteren präspezifizierten Subgruppen dargestellt sowie eine Analyse nach onkogenen Aberrationen.</p>	<p>Gepoolte Auswertung der drei Studien; Tumorart-unabhängig</p> <p>Vergleichende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intraindividuellem Vergleich des PFS • Rationale für primär-progrediente Patienten
	Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • UE / SUE / UE CTCAE-Grad 3-4 / UE CTCAE-Grad 5 • Therapiebezogene UE / therapiebezogene SUE / therapiebezogene UE CTCAE-Grad 3-4 • UE, die zum Abbruch der Behandlung führten • Therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten • UE und UE von speziellem Interesse (SOC / PT) 	<p>Subgruppen für UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen • Geschlecht • Primärdiagnose • Abstammung <p>Subgruppen für therapiebezogene UE, SUE, UE vom CTCAE-Grad 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen • Geschlecht • ECOG PS • Baseline-Krankheitsstatus • Anzahl an vorherigen systemischen Therapien • Primärdiagnose <p>Für SUE werden zudem die präspezifizierten Subgruppenanalysen nach Abstammung dargestellt.</p>	

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

Art der Darstellung		Auswertungspopulation	Endpunkte	Subgruppen	Analysen
Tumorart-spezifische Darstellung für die häufigsten Tumorentitäten mit N ≥ 10 ^b	Wirksamkeit	Haupteffekte: DCO 30.07.2018: <ul style="list-style-type: none"> ePAS2 	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS Endpunkte zum Tumoransprechen (ORR, DOR, BOR, DCR) 	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt	Gepoolte Auswertung der drei Studien; Tumorart-spezifisch Vergleichende Analysen: <ul style="list-style-type: none"> Intraindividuelle Vergleich des PFS Fallstudien
	Sicherheit	Haupteffekte: DCO 30.07.2018: <ul style="list-style-type: none"> ePAS2 Overall Safety 	<ul style="list-style-type: none"> UE / SUE / UE Grad 3-4 Therapiebezogene UE 	Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt	
Tumorart-spezifische Darstellung für Tumorentitäten mit N < 10 Patienten		Beschreibung der Ergebnisse für jede Tumorentität inkl. Fallstudien, falls publiziert.			
Pädiatrische Patienten		Separate Beschreibung der Ergebnisse für pädiatrische Patienten anhand der ePAS2-Auswertungspopulation und der ASCO 2019-Auswertungspopulation.			
Erwachsene Patienten		Separate Beschreibung der Ergebnisse für erwachsene Patienten anhand der ePAS2-Auswertungspopulation und der ASCO 2019-Auswertungspopulation.			

Art der Darstellung	Auswertungspopulation	Endpunkte	Subgruppen	Analysen
<p>a: Subgruppenanalysen wurden bei den Wirksamkeitsendpunkten nur für ORR (alle präspezifizierten Subgruppen), OS, PFS, intraindividuelle Vergleich, DOR, BOR und DCR (alle oben genannten Subgruppen) durchgeführt. Für Ereigniszeitanalysen wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen teilweise keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die PRO wurden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt aufgrund fehlender Werte und verschiedener Fragebögen für erwachsene und pädiatrische Patienten. Subgruppenanalysen wurden bei den Sicherheitsendpunkten nur für die UE, therapiebezogenen UE, UE vom CTCAE-Grad 3-4 und SUE durchgeführt. Für alle weiteren Sicherheitsendpunkte wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>b: Es wurden die Tumorentitäten mit mindestens 10 Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation betrachtet. Zum Datenschnitt am 30.07.2018 waren dies die folgenden Tumorentitäten: Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, Schilddrüsenkarzinom</p> <p>c: Es lagen für die SAS3-Auswertungspopulation keine Ergebnisse für die PRO vor.</p> <p>d: Für die ESMO 2019-Auswertungspopulation lagen keine Ergebnisse für die Endpunkte TTR, TTBR, DCR und PRO vor.</p> <p>e: Ergebnisse für die SAS3-Auswertungspopulation zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 lagen nur für die Endpunkte ORR, DOR, BOR und DCR vor.</p> <p>f: Aufgrund der geringen Patientenzahl in der SAS3-Auswertungspopulation und der ZNS Overall Safety-Auswertungspopulation wurden keine Analysen nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>g: Für den Datenschnitt am 19. Februar 2019 wurden die Gesamtraten UE und die UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ dargestellt.</p> <p>h: Aufgrund der hohen UE-Raten in der ePAS2-Auswertungspopulation wurden für den Endpunkt UE Subgruppenanalysen nur für die Overall Safety Population dargestellt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology; ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; FACES: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale; IFS: Infantiles Fibrosarkom; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PT: Bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; SAS: Supplementary Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Patientencharakteristika

Die Charakterisierung der relevanten Zielpopulation erfolgte auf der gepoolten Population der drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 und umfasste die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale:

- Alter, Altersgruppe, pädiatrische Altersgruppe
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Body Mass Index (BMI)
- Körperoberfläche
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Primärdiagnose
- Krankheitsstadium bei initialer Diagnose
- Zeit seit initialer Diagnose
- Baseline-Krankheitsstatus
- Dokumentierte *NTRK*-Genfusion
- Art der *NTRK*-Genfusion
- *NTRK*-Genfusionspartner
- Vorhergehende Therapie
- Anzahl vorheriger systemischer Regime
- Bestes Ansprechen unter der letzten systemischen Behandlung

Neben demografischen und krankheitsspezifischen Parametern wurde auch die Behandlungsdisposition betrachtet:

- Larotrectinib Startdosis bei erwachsenen Patienten
- Larotrectinib Zieldosis bei pädiatrischen Patienten
- Krankheitsprogression (nach Einschätzung des Prüfarztes) zum Zeitpunkt des Datenschnitts
- Behandlung nach Progression fortgeführt
- Behandlungsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts

- Grund für Behandlungsabbruch und
- Behandlungsdauer.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß G-BA Verfahrensordnung (VerfO) 5. Kap., § 3 Abs. 2 und 1 Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse herangezogen. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden im vorliegenden Dossier für die Tumorart-übergreifende Darstellung berichtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
 - Gesamtansprechrage (Overall Response Rate, ORR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)
 - Dauer des Gesamtansprechens (Duration of Response, DOR)
 - Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR)
 - Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response, TTBR)
 - Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)
- Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported Outcomes, PRO)
 - EORTC QLQ-C30 (Symptomatik und Lebensqualität)
 - EQ-5D-5L (Gesundheitszustand)
 - PedsQL (Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten)
 - FACES (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale)
- Unerwünschte Ereignisse
 - Alle unerwünschten Ereignisse (UE)
 - Therapiebezogene UE
 - UE vom CTCAE-Grad 3 oder Grad 4
 - Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3 oder Grad 4
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapiebezogene SUE

- UE, die zum Abbruch der Behandlung führten
- Therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten
- UE vom CTCAE-Grad 5 und
- UE von speziellem Interesse, geeignet klassifiziert nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms, PT).

Für die tumorspezifische Darstellung lagen nicht alle oben aufgeführten Endpunkte für jede Tumorart vor. Daher wurden nur die vorliegenden Endpunkte für jede Tumorart verwendet.

Gesamtüberleben

In onkologischen Studien wird unter dem OS i. d. R. die Überlebensdauer des Patienten ab Beginn der Therapie oder Randomisierung verstanden, die soweit möglich auch über das Therapieende hinaus erfasst wird. Der Tod des Patienten wird im Rahmen des OS unabhängig von seiner Ursache berücksichtigt. Aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zählt das OS zu den sog. „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Des Weiteren ist unbestritten, dass die Verlängerung des OS einen bedeutenden patientenrelevanten Nutzen darstellt. Die Patientenrelevanz des Endpunktes OS ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA (17).

Operationalisierung des OS

In der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 war das OS definiert als Anzahl der Monate vom Datum der ersten Dosis Larotrectinib bis zum Datum des Todes (aufgrund jeglicher Ursache). Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder Lost-to-Follow-up waren, wurden zensiert.

Progressionsfreies Überleben

Die Verlangsamung bzw. das Aufhalten des natürlichen Verlaufs einer Krebserkrankung ist ein gängiges Ziel onkologischer Therapien. Ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie und dadurch bedingter Progress der Erkrankung bedingen ggf. eine Verschlechterung der bereits bestehenden Krankheitssymptomatik und einen Therapiewechsel mit womöglich schlechterem Ansprechen. Für Patienten im Anwendungsgebiet, welche gemäß Zulassung als austherapiert gelten bzw. für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, erschwert ein Progress den weiteren Verlauf der Antitumorthherapie deutlich. Dies schlägt sich zumeist auch negativ auf die Psyche von Patienten aus. Studien haben gezeigt, dass speziell die Angst vor der Krankheitsprogression eine der häufigsten Sorgen von Krebspatienten darstellt. Eine gesteigerte Angst vor der Krankheitsprogression kann sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten durch eine Verschlechterung des emotionalen und sozialen Wohlbefindens auswirken (18). Die Möglichkeit eine Arzneimitteltherapie zu erhalten, die den Progress der Erkrankung deutlich verlangsamt oder gar stoppt, kann Patienten somit eine positivere Grundeinstellung vermitteln, die sich in der Lebensqualität widerspiegeln kann.

Operationalisierung des PFS

In der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 war das PFS definiert als Anzahl der Monate zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und dem frühesten Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat). Zusätzlich wurde für das PFS ein intraindividueller Vergleich gegenüber der letzten vorherigen systemischen anti-Tumortherapie anhand des GMI durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Ansprechen auf die Therapie

Das Ansprechen auf die Therapie ist ein gängiger primärer Endpunkt in onkologischen Studien, insbesondere bei Basket-Studien, deren Haupthypothese auf der Annahme basiert, dass ein molekularer Marker oder onkogener Treiber das Ansprechen auf die Therapie ungeachtet der Tumorlokalisierung bzw. –histologie bestimmt (9). Die EMA schlägt für einarmige Phase-I/II-Studien die ORR als primären Endpunkt vor (19). Der Endpunkt ORR bietet in Basket-Studien den Vorteil, dass er unsensibler gegenüber Effektmodifikationen ist, die durch die Heterogenität der Studienpopulation verursacht werden (20). Darüber hinaus stellt die EMA fest, dass die ORR im Falle der meisten Krebserkrankungen ein überzeugendes Maß für die Antitumoraktivität eines Wirkstoffes darstellt. Grund hierfür ist, dass selbst eine spontane Regression des Tumors im Krankheitsverlauf nur in seltenen Fällen die Kriterien für die Definition von mindestens einem partiellen Ansprechen erfüllt. Eine Interpretation des Therapieerfolgs mittels der ORR ist somit auch in nicht-vergleichenden klinischen Studien gewährleistet (19). Weitere Endpunkte wie z. B. die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Gesamtansprechens sollten laut EMA mitberücksichtigt werden, da sie im Zusammenhang mit Tumorwachstum und Antitumoraktivität des Arzneimittels stehen (19).

Operationalisierung der Endpunkte des Ansprechens auf die Therapie

In der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 waren die Endpunkte des Ansprechens folgendermaßen definiert:

Die ORR wurde definiert als die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR), Surgical Complete Response (sCR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes Gesamtansprechen.

Die TTR wurde definiert als Anzahl an Wochen zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem welches zuerst auftrat), das nachfolgend bestätigt wurde.

Die DOR wurde für Patienten mit CR oder PR ausgewertet. Die DOR war definiert als Anzahl der Monate, zwischen dem Beginn eines CR oder PR (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat), das im späteren Verlauf bestätigt wurde, und dem frühesten Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat).

Das BOR wurde definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten, das zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und dem Datum des dokumentierten Progresses oder dem

Datum der nachfolgenden Therapie oder krebsbezogenen Operation auftrat (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat). Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterzogen und keine funktionsfähigen Tumorzellen und negative Resektionsränder im postoperativen Pathologiebericht aufwiesen, wurden als sCR eingestuft.

Die TTBR wurde definiert als Anzahl an Wochen zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten CR (falls das beste Ansprechen des Patienten CR war) oder PR (falls das beste Ansprechen des Patienten PR war), das nachfolgend bestätigt wurde.

Die DCR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit CR, PR oder Stable Disease von mindestens 16 Wochen (SD16) als bestes bestätigtes Ansprechen. Stable Disease wurde vom Zeitpunkt der ersten Dosis Larotrectinib bis zu dem Zeitpunkt, zu dem die Kriterien einer Krankheitsprogression zum ersten Mal zutrafen, definiert.

Patientenberichtete Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden PRO zur Lebensqualität und Krankheitssymptomatik dargestellt. Mit den PRO-Erhebungen soll die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Larotrectinib erfasst werden. Gemäß Definition des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gilt als patientenrelevant „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (21). Darüber hinaus gelten gemäß G-BA VerFO die Verbesserung des Gesundheitszustands und die Verbesserung der Lebensqualität als patientenrelevante therapeutische Effekte (17). Folglich sind die nachfolgend beschriebenen PRO als patientenrelevant einzustufen.

Ergebnisse zu folgenden PRO werden im Dossier herangezogen: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und FACES.

Operationalisierung der PRO

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ C30 besteht aus den fünf Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie aus dem globalen Gesundheitsstatus. Zudem werden die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen sowie die Einzelsymptome Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Auswirkungen der Erkrankung erfasst. Alle Skalen und Scores werden standardisiert und nehmen Werte zwischen 0 und 100 an. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeutet ein höherer Wert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Symptomskalen und Einzelsymptome sind höhere Werte mit einer höheren Symptombelastung assoziiert (22).

Als MID wurde für alle Skalen eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert (23, 24). Diese MID wurde in vorherigen Verfahren bereits bestätigt. Für jede Funktions- und Symptomskala sowie für den globalen Gesundheitsstatus wurde die beste Veränderung

gegenüber Baseline betrachtet. Dies entspricht der Differenz zwischen dem besten Score einer Postbaseline-Visite und der Baseline-Visite.

Eine grafische Darstellung erfolgte für die durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline nach Zyklen und anhand von verschiedenen Wasserfallplots. Für Ereigniszeitanalysen wurde die Zeit bis zur Verbesserung um die MID, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID betrachtet. Weil die Verbesserung oder Verschlechterung für mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen erfolgen musste, wurden diese als anhaltende Verbesserung bzw. anhaltende Verschlechterung bezeichnet. Die Anzahl an Patienten, die zu einem bestimmten Zyklus eine Verbesserung, geringe Verbesserung, geringe Verschlechterung oder eine Verschlechterung aufwies, wurde deskriptiv ausgewertet und auf Patientenebene als Schwimmerplot grafisch dargestellt.

EQ-5D-5L

Der EQ-5D-5L besteht aus den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, übliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Zudem wird der Gesundheitszustand anhand einer VAS ermittelt. Die fünf Dimensionen können jeweils Werte auf einer Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (unfähig) annehmen. Für Grafiken werden die Scores der fünf Domänen auf eine Skala von 0 (keine Probleme) bis 100 (unfähig) transformiert, um eine einfachere Interpretation zu ermöglichen. Die EQ-5D-5L VAS kann ebenfalls Werte zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester Gesundheitszustand) annehmen (25).

Als MID für die EQ-5D-5L VAS wurde eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert. Die Auswertung des EQ-5D-5L erfolgte analog zu der Auswertung des EORTC QLQ-C30 (26).

PedsQL

Für Säuglinge bis zu 24 Monaten wurde die PedsQL Infant Scale verwendet. Für Patienten ab 25 Monaten wurde die PedsQL 4.0 Generic Core Scale verwendet. Der Fragebogen wurde in der Regel von den Eltern oder dem Pflegepersonal ausgefüllt. Die Fragebögen umfassen vier Funktionsskalen (physische, emotionale, soziale und kognitive Funktion) sowie eine Symptomskala (physische Symptome), einen physischen Score (MW der physischen Funktion und der physischen Symptome für Säuglinge bzw. MW der physischen Funktion für Kinder ab 2 Jahren) und einen psychosozialen Score (MW der emotionalen, sozialen und kognitiven Items). Zudem wird ein Gesamtscore ermittelt, der den MW aller Items angibt. Die Items werden auf einer Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) erfasst und im Anschluss transformiert: 0=100 (keine Probleme), 1=75, 2=50, 3=25, 4=0 (schwere Probleme). Höhere Werte sind für die transformierten Skalen daher mit einer besseren Funktion assoziiert (27). Als MID für den PedsQL Gesamtscore wurde eine Veränderung um 4,5 oder mehr Punkte definiert (28).

Die Auswertung des PedsQL erfolgte für Patienten ≥ 2 Jahre analog zu der Auswertung des EORTC QLQ-C30. Für Patienten < 2 Jahre lag aufgrund der geringen Patientenzahl nur die Auswertung der besten Veränderung gegenüber Baseline vor.

FACES

Die Wong-Bakers FACES Pain Rating Scale ist eine Schmerzskala, die den Schmerz anhand von Gesichtern klassifiziert. Die Skala reicht von einem fröhlichen Gesicht (0=kein Schmerz) bis zu einem weinenden Gesicht (10=schlimmster Schmerz). Geringere Werte des FACES sind somit mit geringeren Schmerzen assoziiert. Die Schmerzen wurden von Patienten ab 3 Jahren mittels der FACES Schmerzskala angegeben. Die FACES Schmerzskala wurde deskriptiv zu allen Zyklen ausgewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen medikamentöser Therapien auch unerwünschte Wirkungen auf, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Gemäß Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA stellt die Verringerung von UE bzw. Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie somit eine patientenrelevante Bewertungsgröße dar (17).

Operationalisierung des Endpunkts UE

In der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurden UE gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung Version 18.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) kodiert. Der Schweregrad eines jeden UE wurde durch den Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft. Der kausale Zusammenhang eines UE mit Larotrectinib wurde durch den Prüfarzt in die Kategorien „therapiebezogen“ und „nicht-therapiebezogen“ eingestuft.

Es liegen drei Auswertungspopulationen vor. Die erste umfasst alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion, die auch in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, also der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93). Die zweite Auswertungspopulation beinhaltet alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion, unabhängig davon, ob die Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation enthalten sind oder nicht (N=137). Die dritte Auswertungspopulation umfasst alle mit Larotrectinib behandelten Patienten, unabhängig davon, ob eine *NTRK*-Genfusion vorlag oder nicht (Overall Safety-Auswertungspopulation; N=208). In die Sicherheitsanalyse wurden jeweils alle Patienten der Auswertungspopulationen eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die drei einarmigen Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 identifiziert. Diese waren aufgrund des fehlenden Vergleichsarms für eine klassische Meta-Analyse mit Berechnung von Effektschätzern nicht geeignet. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

Da jedoch Ergebnisse aus mehreren nicht vergleichenden Studien vorlagen, wurden die Ergebnisse gepoolt über die Studien dargestellt. Diese Auswertungen wurden präspezifiziert

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

und gemäß den Vorgaben aus dem SAP für die studienübergreifende Analyse durchgeführt (13, 14). Sowohl die FDA als auch die EMA verwendeten im Zulassungsprozess die gepoolte Auswertung der drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib. Analog zum Vorgehen bei der US- und EU-Zulassung, wurde auch in dieser Nutzenbewertung die Evidenz über alle drei Studien hinweg dargestellt. Dies erscheint aufgrund des ähnlichen Studiendesigns sachgerecht.

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.

Für die Wirksamkeitsendpunkte PFS, ORR, TTR, TTBR, DOR, BOR und DCR in der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurde als primäre Analysemethode für die ePAS2-Auswertungspopulation die Einschätzung durch ein IRC geplant und durchgeführt (13). Die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse bestand aus der Einschätzung durch den Prüfarzt.

Die für die intraindividuellen Vergleiche durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.6 aufgeführt.

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.

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 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.

Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die Tumorart-übergreifende Darstellung durchgeführt. Für die Tumorart-spezifische Darstellung wurden aufgrund der geringen Patientenzahl je Tumorentität keine Subgruppenanalysen dargestellt. Auch für die separate Betrachtung der pädiatrischen und erwachsenen Patienten wurde keine Subgruppenanalyse dargestellt.

Für die gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurden Subgruppenanalysen im SAP präspezifiziert, um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf die Endpunkte ORR, UE und SUE zu untersuchen (13, 14). Die für diese Endpunkte präspezifizierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-11 und Tabelle 4-13 zu finden. Die Subgruppenanalysen nach der Anzahl an metastatischen Krankheitslokalisationen waren für den Endpunkt ORR präspezifiziert. Bei der Datenerhebung stellte es sich jedoch heraus, dass die Anzahl an metastatischen Krankheitslokalisationen nicht einheitlich zu bestimmen war. Daher wurde von dieser Subgruppenanalyse abgesehen.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR

Für den Endpunkt ORR waren die Subgruppenanalysen für die PAS-Auswertungspopulation im SAP präspezifiziert. Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurden diese Analysen für die aktualisierte ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt. Neben den präspezifizierten Analysen

wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse nach Baseline-Krankheitsstatus durchgeführt, die die Krankheitsschwere der Patienten erfasst.

Tabelle 4-11: Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003

Subgruppe	Subgruppenlevel
Präspezifizierte Subgruppen für den Endpunkt ORR gemäß SAP für gepoolte Analysen	
Alter (Jahre) Pädiatrische Patienten vs. erwachsene Patienten	<18, ≥18
Altersgruppen (Jahre)	<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥65
Geschlecht	Männlich, weiblich
ECOG PS	0, 1, 2
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien	0, 1-2, ≥3
Primärdiagnose	Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, Schilddrüsenkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, GIST, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Kongenitales mesoblastisches Nephrom, Pankreaskarzinom
Pathognomonische Karzinome ^a für <i>NTRK</i> -Genfusion	IFS, Speicheldrüse, Kongenitales mesoblastisches Nephrom
<i>NTRK</i> -Genfusion	<i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> , <i>NTRK3</i>
<i>NTRK</i> -Genfusion Isoform	z. B. <i>ETV6-NTRK3</i>
Abstammung	Kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere
BOR unter der letzten systemischen Therapie	Stable Disease, PD, CR, PR, andere
Larotrectinib Startdosis bei erwachsenen Patienten (≥18 Jahre)	100 mg BID, 150 mg BID
Larotrectinib Zieldosis bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahre)	Kohorte 1: 9,6–55,0 mg/m ² BID, Kohorte 2: 17,3-120 mg/m ² BID, Kohorte 3: 100 mg/m ² BID
Weitere zusätzliche onkogene Aberrationen ^b	Ja, nein
Nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR	
Baseline-Krankheitsstatus	Lokal fortgeschritten, metastasiert
<p>a: Gemäß SAP waren die Kategorien IFS und MASC präspezifiziert, im Dossier wurden die Kategorien IFS, Speicheldrüse und Kongenitales mesoblastisches Nephrom dargestellt.</p> <p>b: Gemäß SAP waren die Kategorien ja, nein und unbekannt präspezifiziert, im Dossier wurden die Kategorien ja und nein dargestellt.</p> <p>BID: Zweimal täglich, BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; MASC: Mammary Analogue Secretory Carcinoma; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechrare; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; SAP: Statistischer Analyseplan</p> <p>Quelle: (13)</p>	

Subgruppenanalysen für Endpunkte zum Tumoransprechen und für Ereigniszeitanalysen

Für die Endpunkte BOR (inkl. CR, sCR, PR, Stable Disease, PD) und DCR wurden die in Tabelle 4-12 definierten Subgruppenanalysen post-hoc basierend auf der ePAS2-Auswertungspopulation durchgeführt. Für die Endpunkte BOR und DCR wurde zusätzlich eine Analyse getrennt nach Primärdiagnose und Anzahl an vorherigen systemischen Therapien (0, 1-2, ≥ 3 Therapien) durchgeführt.

Für das OS lagen für die gepoolte Analyse in der ePAS2-Auswertungspopulation nur sehr wenige Ereignisse vor. Dennoch wurden Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-12 dargestellten Subgruppen durchgeführt inkl. Angabe der OS-Rate zu 6 und 12 Monaten. Für den Endpunkt PFS lagen ausreichend Ereignisse in der ePAS2-Auswertungspopulation vor. Daher wurden für das PFS ebenfalls die in Tabelle 4-12 definierten Subgruppenanalysen dargestellt. Für den Endpunkt TTR betrug die Zeit bis zum Ansprechen bei über 80% der Patienten ≤ 2 Monate. Der Endpunkt TTR wurde in einem sogenannten Schwimmerplot auf Patientenebene visualisiert. Daher wurde auf eine weitere Subgruppenanalyse verzichtet. Für den Endpunkt DOR wurden Subgruppenanalyse für die in Tabelle 4-12 dargestellten Variablen durchgeführt. Auch dieser Endpunkt wurde in einem Wasserfallplot auf Patientenebene visualisiert. Die TTBR lag bei über 70% der Patienten bei ≤ 2 Monaten, daher wurde hier eine Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll erachtet und nicht durchgeführt. Für Ereigniszeitanalysen wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse keine Kaplan-Meier-Plots dargestellt, aufgrund der in der Regel geringen Patienten- und Ereigniszahlen in den einzelnen Subgruppen.

Für den intraindividuellen Vergleich (vergleiche Abschnitt 4.2.5.6) wurden ebenfalls die in Tabelle 4-12 dargestellten Subgruppenanalysen durchgeführt mit Ausnahme der Subgruppe Alter, die nur für die Schwellenwerte < 18 und ≥ 18 Jahre ausgewertet wurde und der Subgruppenanalyse nach Baseline-Krankheitsstatus, da diese für die primäre Analyse des intraindividuellen Vergleichs nicht sinnvoll war (die primäre Analyse des intraindividuellen Vergleichs schloss alle Patienten mit mindestens einer vorhergehenden anti-Tumorthherapie im metastasierten Setting ein). Zusätzlich zu den in Tabelle 4-12 dargestellten Subgruppenanalysen wurde für den intraindividuellen Vergleich eine Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Therapie mit Larotrectinib durchgeführt. Für den intraindividuellen Vergleich wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse die Schwellenwerte 1 und 1,33 für den GMI herangezogen (vergleiche Abschnitt 4.2.5.6).

Tabelle 4-12: Subgruppenanalysen für die Endpunkte BOR, DCR, OS, PFS und DOR der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003

Subgruppe	Subgruppenlevel
Nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen für die Endpunkte BOR, DCR, OS, PFS und DOR	
Alter (Jahre) Pädiatrische Patienten vs. erwachsene Patienten	$< 18, \geq 18$
Alter (Jahre)	$< 2, 2- < 6, 6- < 12, 12- < 18, 18- < 65, \geq 65$

Subgruppe	Subgruppenlevel
Geschlecht	Männlich, weiblich
ECOG PS	0, 1, 2
Baseline-Krankheitsstatus	Lokal fortgeschritten, metastasiert
Anzahl vorheriger systemischer Regime	0, 1-2, ≥ 3
Primärdiagnose	Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, Schilddrüsenkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom, Kolorektalkarzinom, GIST, Knochensarkom, Gallengangskarzinom, Appendixkarzinom, Mammakarzinom, Kongenitales, mesoblastisches Nephrom, Pankreaskarzinom
BOR: Bestes Gesamtansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben	

Subgruppenanalysen für PRO

Aufgrund der teilweise verschiedenen Fragebögen für erwachsene und pädiatrische Patienten sowie der geringen Anzahl an auswertbaren Fragebögen wurde auf eine Durchführung von Subgruppenanalysen für PRO verzichtet. Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurde daher nur eine grafische Darstellung gewählt. Es wurden Wasserfallplots der besten Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose, bestem Gesamtansprechen und ECOG PS dargestellt sowie Schwimmerplots der Veränderung um die MID nach Primärdiagnose.

Subgruppenanalysen für die Endpunkte UE und SUE

Für die Endpunkte UE und SUE waren die Subgruppenanalysen für alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion und für die Overall Safety-Auswertungspopulation (alle behandelten Patienten, unabhängig von einer *NTRK*-Genfusion) im SAP präspezifiziert. Im Rahmen dieses Dossiers wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen neben der Overall Safety-Auswertungspopulation auch für die ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt. Die Subgruppenanalysen wurden die ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt und nicht für alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, da die ePAS2-Auswertungspopulation die für die Nutzenbewertung primär relevante Auswertungspopulation darstellt. Damit konnte die Sicherheit auf derselben Auswertungspopulation wie die Wirksamkeit bewertet werden. Da die Overall Safety-Auswertungspopulation und die ePAS2-Auswertungspopulation das Sicherheitsprofil ausreichend beschreiben, wurde für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte auf eine Darstellung der Population aller Patienten mit *NTRK*-Genfusion verzichtet. Für den Endpunkt UE wurden zudem keine Subgruppenanalysen für die ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt, da diese Analyse aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Ereignissen (99%) als nicht sinnvoll erachtet wurde.

Tabelle 4-13: Subgruppenanalysen für die Endpunkte UE und SUE der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003

Subgruppe	Subgruppenlevel
Präspezifizierte Subgruppen für die Endpunkte UE und SUE gemäß SAP für gepoolte Analysen	
Alter (Jahre) Pädiatrische Patienten vs. erwachsene Patienten	<18, ≥18, ≥65
Geschlecht	Männlich, weiblich
Primärdiagnose	Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, Schilddrüsenkarzinom, alle anderen ^a
Abstammung	Kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere
Nicht präspezifizierte Subgruppen für die Endpunkte UE	
Pädiatrische Altersgruppen	<2, 2-<12, 12-<18
Nicht präspezifizierte Subgruppen für die Endpunkte SUE	
Pädiatrische Altersgruppen	<2, 2-<12, 12-<18
ECOG PS	0, 1, 2
Baseline-Krankheitsstatus	Lokal fortgeschritten, metastasiert
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien	0, 1-2, ≥3
<p>a: Im SAP war die Analyse nach „standardized term“ präspezifiziert. Tumorentitäten mit geringer Patientenzahl (N<10) wurden im Dossier unter der Kategorie „andere“ zusammengefasst.</p> <p>ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IFS: Infantiles Fibrosarkom; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (14)</p>	

Subgruppenanalysen für weitere Sicherheitsendpunkte

Für die Endpunkte therapiebezogene UE und UE vom CTCAE-Grad 3-4 wurden die in Tabelle 4-14 definierten Subgruppenanalysen für die ePAS2- und Overall Safety-Auswertungspopulation durchgeführt. Für alle anderen Gesamtraten an UE wurden aufgrund der geringen Ereigniszahl - in der Regel lagen zehn oder weniger Ereignisse vor - keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Auf Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte nach SOC und PT wurde verzichtet.

Tabelle 4-14: Subgruppenanalysen für die Endpunkte therapiebezogene UE und UE vom CTCAE-Grad 3-4 der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003

Subgruppe	Subgruppenlevel
Nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen für therapiebezogene UE und UE vom CTCAE-Grad 3-4	
Alter (Jahre)	<18, ≥18, 18-<65, ≥65
Pädiatrische Altersgruppen (Jahre)	<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18
Geschlecht	Männlich, weiblich
ECOG PS	0, 1, 2
Baseline-Krankheitsstatus	Lokal fortgeschritten, metastasiert
Anzahl vorheriger systemischer Regime	0, 1-2, ≥3
Primärdiagnose	Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, Schilddrüsenkarzinom, alle anderen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Nicht dargestellte Subgruppen

Subgruppenanalysen nach Zentrum und Region/Land liegen nicht vor.

Begründung der Wahl der Trennpunkte

Es wurden jeweils die für die Subgruppenanalysen präspezifizierten Trennpunkte verwendet, wenn quantitative Merkmale kategorisiert wurden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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).*

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Adjustierte indirekte Vergleiche

Adjustierte indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden, da es sich bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 jeweils um einarmige, nicht-vergleichende Studien handelt. Daher wird auf eine Beschreibung der Methodik zu adjustierten indirekten Vergleichen verzichtet.

Historische Vergleiche

Um relevante Endpunkte unter der Therapie mit Larotrectinib den Effekten etablierter Behandlungsmethoden gegenüberzustellen, wurden umfangreiche systematische Literaturrecherchen zu historischen Vergleichsstudien durchgeführt. Historische Vergleiche sind nur dann sinnvoll, wenn die Ähnlichkeit der Populationen zwischen den eingeschlossenen Studien gegeben ist. Daher erscheinen historische Vergleiche generell nur für Tumorentitäten mit hoher *NTRK*-Genfusionsinzidenz sinnvoll, wenn zudem eine ausreichende Patientenzahl ($N \geq 10$) in den Larotrectinib-Studien vorliegt. Diese beiden Kriterien trafen für die gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 für das IFS und das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom zu. Auf eine Durchführung historischer Vergleiche musste jedoch letztendlich aus methodischen Gründen verzichtet werden, da eine ausreichende Vergleichbarkeit der Populationen nicht gegeben war (IFS) oder die Datenlage in den historischen Vergleichsstudien zu heterogen (Speicheldrüsenkarzinom) war. Eine detaillierte Beschreibung der Recherche zu historischen Vergleichsstudien und eine tabellarische Extraktion der einzelnen Studienergebnisse sind in einem zusammenfassenden Bericht zur Literaturrecherche aufgeführt (29).

Bei Tumorentitäten mit einer niedrigen *NTRK*-Genfusionsinzidenz (z. B. NSCLC oder CRC) wurde eine Darstellung der historischen Vergleichsstudien als nicht zweckgemäß erachtet. Da die Testung auf *NTRK*-Genfusionen in diesen Indikationen bislang nicht etabliert ist und der *NTRK*-Status der untersuchten Patienten daher unbekannt ist, ist die Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen prinzipiell nicht gegeben. Dennoch wurden für alle Tumorentitäten, zwecks einer besseren Einschätzung der Wirksamkeit, Recherchen zu historischen Vergleichsstudien für das zentrale Zulassungsverfahren durchgeführt. Die Ergebnisse der Literaturrecherchen, der Einzelstudien und der Vergleiche etablierter Methoden mit einer Therapie mit Larotrectinib sind in einem zusammenfassenden Bericht zur Literaturrecherche zu finden (29).

Intraindividuelle Vergleiche

Definition des Growth Modulation Index (GMI)

Da die in dieser Nutzenbewertung identifizierten Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 keinen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber einer alternativen Therapie ermöglichten, wurde auf intraindividuelle Vergleiche zurückgegriffen. Für die intraindividuellen Vergleiche wurde jeder Patient als seine/ihre eigene Kontrolle verwendet. Wenn Larotrectinib einen anti-Tumor-Effekt besitzt, wird angenommen, dass es den natürlichen Krankheitsverlauf beeinflusst. Unter einem natürlichen

Krankheitsverlauf wird erwartet, dass unter der n-ten Therapie die Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP_n) kürzer als unter der vorhergehenden (n-1)-ten Therapie ist, d. h. $TTP_n < TTP_{n-1}$. Wenn also die TTP unter Larotrectinib größer ist als die TTP unter der vorhergehenden Therapie, kann davon ausgegangen werden, dass Larotrectinib einen Effekt auf den natürlichen Krankheitsverlauf des Tumors hat. Als primäre Analyse wurde der sogenannte GMI herangezogen. Dieser ist wie folgt definiert:

$$GMI_{Laro} = PFS_{Laro} / TTP_{-1},$$

wobei PFS_{Laro} das PFS unter Larotrectinib angibt und als Zeit von der ersten Dosis Larotrectinib bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression oder Tod berechnet wurde. Für die Berechnung von PFS_{Laro} wurde die Einschätzung des IRC und in einer weiteren Analyse die Einschätzung des Prüfarztes herangezogen. TTP_{-1} gibt die Zeit vom Start bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie an. Da alle untersuchten Patienten Larotrectinib erhielten, wurde angenommen, dass alle Patienten einen Progress unter der vorherigen Therapie aufwiesen. Damit gilt, je größer der GMI, desto länger ist das PFS unter Larotrectinib im Vergleich zur TTP unter der Vortherapie.

Auswertungspopulation

Für den intraindividuellen Vergleich wurden für die primäre Analyse alle Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) herangezogen, die mindestens eine vorhergehende systemische anti-Tumorthherapie im metastasierten Setting erhielten (N=53) (siehe Abbildung 2). Die ePAS2-Auswertungspopulation enthält alle Patienten, die die Therapie mit Larotrectinib spätestens zum 19. Februar 2018 begonnen haben; Datenschnitt war der 30. Juli 2018. Damit bestand für alle Patienten die Möglichkeit eines Follow-up von mindestens sechs Monaten, sofern diese keine Progression hatten oder aus anderen Gründen aus der Studie ausschieden. Hintergrund für den Einschluss von Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting war, dass dadurch eine homogenere Population in Bezug auf das Setting und die vorherige Behandlung vorliegen sollte. Für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium gibt es je nach Tumorart diverse (zusätzliche) Behandlungsoptionen (z. B. Resektionen), teilweise mit kurativer Absicht. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn alle Patienten gemeinsam (metastasiert und lokal fortgeschritten) betrachtet werden.

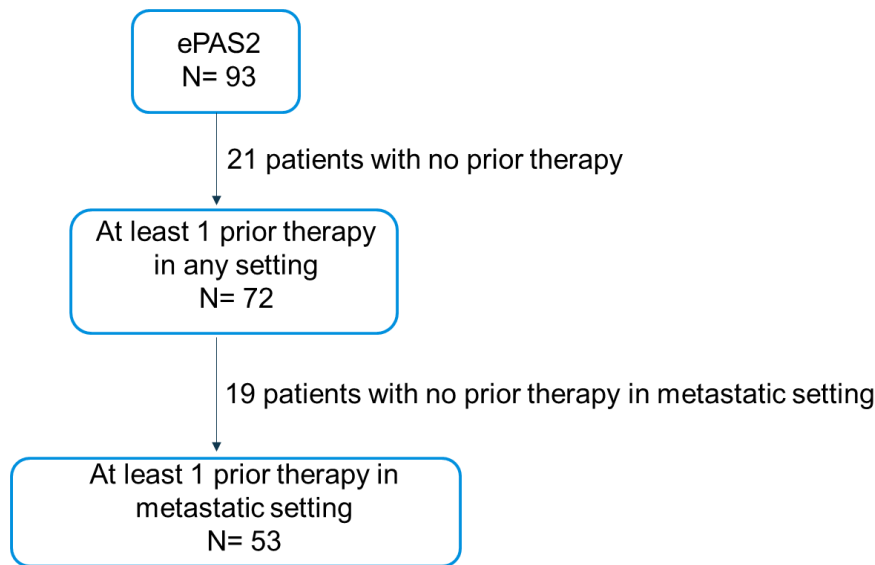


Abbildung 2: Patientenfluss des intraindividuellen Vergleichs - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set

Ersetzung fehlender Werte

Falls das Startdatum der letzten anti-Tumorthherapie oder das Datum der Progression unter der letzten anti-Tumorthherapie nicht bekannt war, so wurden die Daten konservativ ersetzt, so dass TTP₋₁ so lange wie möglich gehalten wurde. Folgende Regeln für die Ersetzung fehlender Werte wurden angewandt:

1. Fehlendes Startdatum der vorhergehenden anti-Tumorthherapie:

- a. Falls nur der Monat und das Jahr des Startdatums bekannt waren, wurde der erste Tag des jeweiligen Monats als Starttag angenommen, sofern dieser nach dem Datum der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung lag. Andernfalls wurde das Startdatum auf den Tag der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung gelegt.
- b. Falls nur das Jahr des Startdatums bekannt war und es dem Jahr der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung entsprach, wurde das Startdatum der vorherigen Therapie auf das Datum der Diagnosestellung gelegt.
- c. Andernfalls wurde der erste Januar des Jahres als Startdatum der vorhergehenden anti-Tumorthherapie verwendet.

2. Fehlendes Progressionsdatum unter der vorherigen anti-Tumorthherapie:

- a. Falls nur der Monat und das Jahr bekannt war, wurde der letzte Tag des Monats verwendet, sofern dieser Tag vor dem Start der Therapie mit Larotrectinib lag.

Andernfalls wurde das Progressionsdatum auf das Datum des Starts mit Larotrectinib gesetzt.

- b. Falls sowohl der Tag, als auch der Monat nicht bekannt waren und das Jahr dem Jahr des Starts der Therapie mit Larotrectinib entsprach, wurde das Startdatum der Therapie mit Larotrectinib als Progressionsdatum verwendet.
 - c. Falls sowohl der Tag, als auch der Monat nicht bekannt waren und das Jahr vor dem Jahr des Starts der Therapie mit Larotrectinib lag, so wurde der 31. Dezember als Enddatum angenommen.
3. Falls Datumsangaben komplett fehlten, wurde der Start der vorhergehenden anti-Tumorthherapie auf das Datum der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung gesetzt (bei Erstlinientherapie). Ansonsten wurde das letzte nicht-fehlende Enddatum der Therapie vor der letzten vorherigen Therapie verwendet. Fehlende Enddaten wurden auf den Start der Therapie mit Larotrectinib gelegt.

Analyse des GMI

Primäre Analyse

Für die Analyse des GMI wurden primär der Schwellenwert 1,0 und der Schwellenwert 1,33 verwendet. Zum einen wurden die Kategorien GMI <1, GMI 1-1,33 und GMI ≥1,33 ausgewertet und jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten in der jeweiligen Kategorie angegeben. Der Schwellenwert von >1,33, also die Verlängerung der progressionsfreien Zeit um 33% gegenüber der Vortherapie, wurde von Hoff definiert, als Zeichen dafür, dass das Arzneimittel wirkt (30). Darüber hinaus wurden Analysen mit einem GMI-Schwellenwert von 2 und 5, also die Verdopplung bzw. Verfünffachung der progressionsfreien Zeit gegenüber der Vortherapie, für die primäre Analyse und die 2. Sensitivitätsanalyse (jeweils Einschätzung gemäß IRC) durchgeführt. Zum anderen wurde der MW, die SD, der Median sowie die Spannweite (Min - Max) des GMI angegeben. Eine grafische Darstellung des GMI erfolgte anhand eines Wasserfallplots. Kaplan-Meier-Plots inkl. Angabe des HR wurden ebenfalls dargestellt. Die Analyse erfolgte sowohl anhand der IRC-Daten als auch anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt.

Ergänzende Analysen/Sensitivitätsanalysen

1. Sensitivitätsanalyse

Als erste Sensitivitätsanalyse wurde für alle Patienten TTP₋₁ berechnet als Zeit vom Start der letzten anti-Tumorthherapie im metastasierten Setting bis zur Progression oder bis zum Start der Therapie mit Larotrectinib, falls das Progressionsdatum fehlte.

2. Sensitivitätsanalyse

Die zweite Sensitivitätsanalyse umfasste alle Patienten mit mindestens einer vorherigen anti-Tumorthherapie, nicht nur Patienten im metastasierten Setting. Dazu wurden die Regeln zur

Ersetzung fehlender Werte angepasst (Datum der initialen Diagnose wurde anstelle des Datums der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung verwendet).

Subgruppenanalysen

Die Auswertung des GMI erfolgte getrennt für die folgenden Patientenpopulationen

- Erwachsene vs. pädiatrische Patienten (≥ 18 vs. < 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2).
- Anzahl an vorherigen systemischen Therapien (1 vs. 2 vs. ≥ 3)
- Primärdiagnose
- Ansprechen auf die Therapie mit Larotrectinib (Responder vs. Non-Responder)

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-15 ist der 01.08.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT fand am 01.08.2019 statt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane ergab insgesamt 276 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=12) wurden die Abstracts der restlichen 264 Publikationen von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß der in Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Insgesamt wurden 245 Publikationen ausgeschlossen. Die restlichen 19 Publikationen wurden im Volltext betrachtet (siehe Abbildung 3).

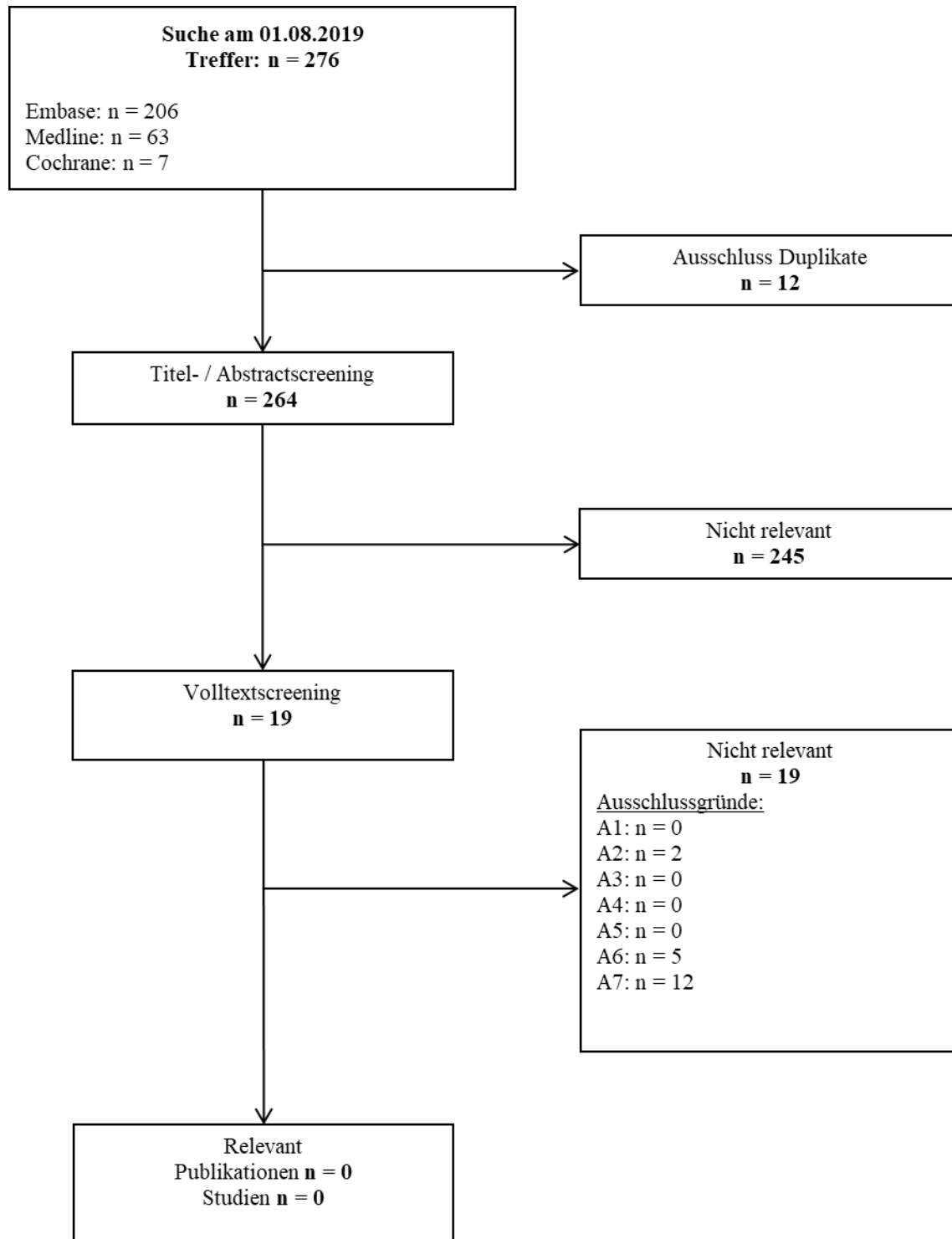


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Von den 19 im Volltext betrachteten Publikationen wurde keine Publikation als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-15) 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 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 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 Information in Tabelle 4-17 hat den Stand 01.08.2019.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-18: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-19: 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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-20: 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>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-21: 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, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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 4-22: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-25: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

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 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*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 3 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 4-28: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-30: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-31: 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)
<Studie 1>	

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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.

4.3.2.2 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
- 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 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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.

4.3.2.3 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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LOXO-TRK-14001	ja	ja	laufend	ca. 5 Jahre	Larotrectinib
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)	ja	ja	laufend	ca. 6 Jahre	Larotrectinib
LOXO-TRK-15003 (SCOUT)	ja	ja	laufend	ca. 5 Jahre	Larotrectinib
NCT03025360	nein	ja	laufend	k. A.	Larotrectinib
k. A.: keine Angabe					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-35 ist der 01.08.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: 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
NCT03025360	A7 Abweichender Publikationstyp ^a
a: Es liegen noch keine Studienergebnisse vor.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen fand am 01.08.2019 statt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane ergab insgesamt 276 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=12) wurden die Abstracts der restlichen 264 Publikationen von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß der in Tabelle 4-7 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Insgesamt wurden 245 Publikationen ausgeschlossen. Die restlichen 19 Publikationen wurden im Volltext betrachtet (siehe Abbildung 4).

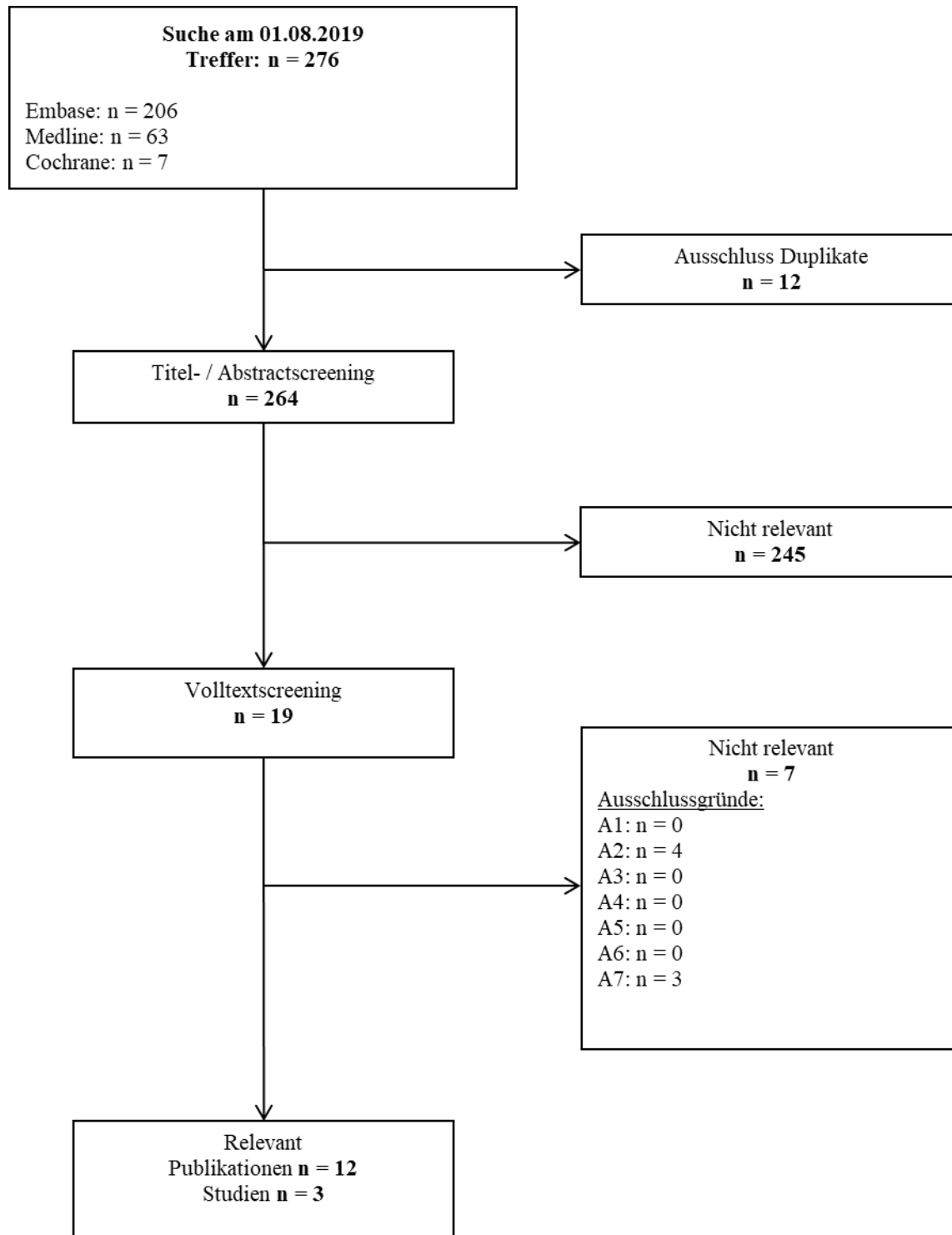


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Von den 19 im Volltext betrachteten Publikationen wurden sieben als nicht relevant, und 12 als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Bei den relevanten Publikationen handelt es sich um Publikationen mit Studienergebnissen (31-34) und auch Fallstudien (35-42) zu den drei

Zulassungsstudien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Zusätzlich liegt noch eine Fallstudie vor, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden konnte, aber im Zusammenhang mit den Zulassungsstudien von Larotrectinib steht (43). Der Grund hierfür liegt in der Methodik der durchgeführten Literaturrecherche. Anhand der Suchstrategie werden nur genau definierte Abschnitte der Publikation, wie z. B. Titel, Abstract und/oder angegebene Schlagwörter, nach den festgesetzten Suchbegriffen durchsucht. Bei der hier vorliegenden Fallstudie konnten die entsprechenden Suchbegriffe für Larotrectinib nicht identifiziert werden, so dass eine Identifikation innerhalb der Recherche nicht möglich war.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-15) 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 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
LOXO-TRK-14001	ClinicalTrials.gov (44) ICTRP (45)	ja	ja (31, 33)	laufend
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)	ClinicalTrials.gov (46) EU-CTR (47) ICTRP (48) PharmNet.Bund (49)	ja	ja (31)	laufend
LOXO-TRK-15003 (SCOUT)	ClinicalTrials.gov (50) EU-CTR (51) ICTRP (52) PharmNet.Bund (53)	ja	ja (31, 32, 34)	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-37 ist der 01.08.2019.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Einarmig, Phase-I-Studien						
LOXO-TRK-14001	ja	ja	nein	ja (54, 55)	ja (44, 45)	ja (31, 33)
Einarmig, Phase-II-Studien						
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)	ja	ja	nein	ja (56, 57)	ja (46-49)	ja (31)
LOXO-TRK-15003 (SCOUT)	ja	ja	nein	ja (58, 59)	ja (50-53)	ja (31, 32, 34)
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LOXO-TRK-14001	Multizentrische, offene, Phase-I-Studie mit Dosisesskalations- und Dosis-expansionsphase	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien; Patienten, die ungeeignet für Standard-Chemotherapie sind oder Patienten, für die keine Standard- oder kurativen Therapien existieren.	Larotrectinib Datenschnitt: 30. Juli 2018 ePAS2: n=8, SAS3: n=0, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion: n=10, Overall Safety: n=72 Datenschnitt 19. Februar 2019: ESMO 2019: n=12, SAS3: n=0	Screening: 4 Wochen Zyklen von 28 Tagen Behandlungsdauer: Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führte. Follow-up: mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis Long-term Follow-up: alle 3 Monate	8 Zentren in den USA 05/2014 – voraussichtlich 08/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> MTD, Findung der empfohlenen Dosis für die weitere klinische Anwendung, Sicherheit und Verträglichkeit <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ORR, DOR, PK-Parameter
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)	Multizentrische, offene, Phase-II-Basket-Studie	Patienten ≥ 12 Jahre mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion (<i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> oder <i>NTRK3</i>)	Larotrectinib Datenschnitt: 30. Juli 2018 ePAS2: n=58, SAS3: n=4, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion: n=82, Overall Safety: n=82 Datenschnitt 19. Februar 2019:	Screening: 2 Wochen Behandlung: in Zyklen von 28 Tagen Behandlungsdauer: Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führte. Follow-up: 28 Tage nach der letzten Dosis	36 aktive Zentren ^a in Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Japan, Südkorea, Portugal, Singapur, Spanien, USA, China (geplant), UK 10/2015 – voraussichtlich 01/2024	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> DOR, CBR; PFS, OS, Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			ESMO 2019: n=97, SAS3: n=7	Long-term Follow-up: alle 3 Monate		
LOXO-TRK- 15003 (SCOUT)	Multizentrische, offene, Phase-I/II- Studie Phase-I: Dosis- Eskalationsstudie, Phase-II: fixe Dosierung	Pädiatrische Patienten (≥1 Monat und ≤21 Jahren) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor oder ZNS-Tumor mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion (<i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> oder <i>NTRK3</i>)	Larotrectinib Datenschnitt 30. Juli 2018: ePAS2: n=27, SAS3: n=5, Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion: n=45, Overall Safety: n=54 Datenschnitt 19. Februar 2019: ESMO 2019: n=50, SAS3: n=11	Screening: 2 Wochen Behandlung: in Zyklen von 28 Tagen, Behandlungsdauer: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führte. Follow-up: 28 Tage nach der letzten Dosis Long-term Follow-up: alle 3 Monate	32 aktive Zentren ^a in Australien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Süd- Korea, Spanien, Schweden, Schweiz, UK, USA, Polen, China (geplant), Japan, Israel (geplant), Niederlande 12/2015 – voraussichtlich 2027	<u>Primärer Endpunkt:</u> Phase-I: Sicherheit, DLT Phase-II: ORR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Phase-I: MTD, PK- Parameter und Findung der empfohlenen Dosis für die weitere klinische Anwendung, Schmerzen und HRQoL Phase-II: DOR, PFS, OS, CBR, Sicherheit und Verträglichkeit
<p>a: Stand 08. August 2019</p> <p>CBR: Klinischer Nutzen; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; MTD: Maximal verträgliche Dosis; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; SAS: Supplementary Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (16, 54, 56, 58, 60-64)</p>						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Larotrectinib	Erlaubte Vor-, Begleit- oder Weiterbehandlung
LOXO-TRK-14001	<p><u>Dosiseskalationsphase:</u> 50 mg QD, 100 mg QD, 100 mg BID, 200 mg QD, 150 mg BID oder 200 mg BID</p> <p><u>Expansionsphase^a:</u> 100 mg BID als Kapseln oder Lösung, per oral; In Zyklen von 28 Tagen</p>	<p><u>Behandlungsdauer:</u> Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führt (definiert im Studienprotokoll).</p> <p><u>Weiterbehandlung:</u> Patienten mit Progression konnten über die Progression hinaus mit Larotrectinib behandelt werden, falls der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierte. Dieses Fortführen der Behandlung musste vom Sponsor genehmigt werden.</p> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> SoC Supportiva in Übereinstimmung mit Leitlinien und im Ermessen des Prüfarztes. Weiterbehandlung mit SoC Medikation, die in den vorherigen 28 Tagen verabreicht wurde, war erlaubt.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Während dieser Studie durften die Patienten keine anderen Chemotherapeutika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, monoklonale Antikörper, Strahlentherapie, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften, Arzneimittel, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, oder andere Prüfpräparate als Larotrectinib erhalten. Vor einer dokumentierten Progression war keine alternative Krebsbehandlung erlaubt.</p>
LOXO-TRK-15002	<p>100 mg BID als Kapseln oder Lösung^b, per oral; In Zyklen von 28 Tagen</p>	<p><u>Behandlungsdauer:</u> Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Widerruf der Einwilligungserklärung des Patienten oder bis zum Tod. Dosisänderungen waren erlaubt (gemäß Vorgaben im Studienprotokoll beim Auftreten von Toxizitäten).</p> <p><u>Weiterbehandlung:</u> Patienten mit Progression konnten über die Progression hinaus mit Larotrectinib behandelt werden, falls die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierten. Dieses Fortführen der Behandlung musste vom Sponsor genehmigt werden.</p> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> SoC Supportiva in Übereinstimmung mit Leitlinien und im Ermessen des Prüfarztes. Weiterbehandlung mit SoC Arzneimittel, die in den vorherigen 28 Tagen verabreicht wurde, war erlaubt. Weiterbehandlung mit SoC Arzneimittel, welche für eine Krebsbehandlung zugelassen ist, aber zur Behandlung anderer Erkrankungen verabreicht wurde und die in den vorherigen 28 Tagen durchgehend sowie in stabiler Dosierung verabreicht wurde.</p> <p>Optionale Glucocorticoide zur Reduktion von peritumoralen Ödemen oder Verbesserung neurologischer Defizite.</p> <p>Begleitende palliative Radiotherapie und Operationen: Zulässig bei gleichzeitiger Unterbrechung der Therapie mit Larotrectinib.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften die Patienten keine anderen zugelassenen anti-Tumor Therapien oder Prüfpräparate erhalten, die mit der Absicht verwendet wurden, den Tumor zu verkleinern (wie zum Beispiel Chemotherapie) und die die Beurteilung des Tumoransprechens</p>

Studie	Larotrectinib	Erlaubte Vor-, Begleit- oder Weiterbehandlung
LOXO-TRK-15003	<p><u>Kohorte 1:</u> 9,6-55,0 mg/m² (SimCyp-basiert^c)</p> <p><u>Kohorte 2:</u> 17,3-120,0 mg/m² (SimCyp-basiert^c)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> 100 mg/m² BID (Maximaldosis 100 mg BID, Körper- oberflächen- basiert) als Kapsel oder Lösung, per oral; In Zyklen von 28 Tagen</p>	<p>verzerrten. Arzneimittel, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, oder andere Prüfpräparate als Larotrectinib waren nicht erlaubt.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führt (definiert im Studienprotokoll).</p> <p><u>Weiterbehandlung:</u> Patienten mit Progression konnten über die Progression hinaus mit Larotrectinib behandelt werden, falls der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierte. Dieses Fortführen der Behandlung musste vom Sponsor genehmigt werden.</p> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> SoC Supportiva in Übereinstimmung mit Leitlinien und im Ermessen des Prüfarztes. Optionale Glucocorticoide zur Reduktion von peritumoralen Ödemen oder Verbesserung neurologischer Defizite bei Patienten mit primärem Hirntumor.</p> <p>Palliative Radiotherapie spezifischer Krankheitsherde war zugelassen, wobei die Therapie mit Larotrectinib 24 h vor und nach der Bestrahlung ausgesetzt werden sollte.</p> <p>Operation einer Resterkrankung unter Behandlung war erlaubt. Nach Operationen zur lokalen Kontrolle eines Tumors war ein erneuter Therapiebeginn möglich. Die Therapie mit Larotrectinib sollte 24 h vor und 48 h nach einer Operation ausgesetzt werden.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Während dieser Studie durften die Patienten keine anderen Chemotherapeutika erhalten, hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften, Arzneimittel, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, oder andere Prüfpräparate als Larotrectinib.</p>
<p>a: Im Rahmen der Dosisescalationsphase wurde 100 mg BID als MTD bestimmt und war fixe Dosierung in der Expansionsphase der Studie.</p> <p>b: Als fixe Dosierung im Phase-II Teil der Studie. Dosisreduktion aus Verträglichkeitsgründen war erlaubt.</p> <p>c: Es wurde ein physiologisch basierter PK-Ansatz verwendet, der das Alter des Patienten, die Körperoberfläche und die Entwicklung der Ausscheidungswege für Larotrectinib berücksichtigt, welche zu entsprechenden Expositionen führen sollen, wie zuvor bei Erwachsenen charakterisiert.</p> <p>BID: Zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450; MTD: Maximal verträgliche Dosis; PK: Pharmakokinetik; QD: Einmal täglich; SoC: Behandlungsstandard</p> <p>Quelle: (54, 56, 58, 62-64)</p>		

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, ESMO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Patientencharakteristikum/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Studie, n (%)				
LOXO-TRK-14001	8 (9)	10 (7)	72 (35)	12 (8)
LOXO-TRK-15002	58 (62)	82 (60)	82 (39)	97 (61)
LOXO-TRK-15003	27 (29)	45 (33)	54 (26)	50 (31)
Alter (Jahre)				
MW (SD)	37,9 (26,1)	37,3 (26,8)	42,4 (25,5)	37,2 (26,9)
Median	41,0	39,0	50,0	43,0
(Min; Max)	(0,1; 78,0)	(0,1; 80,0)	(0,1; 82,0)	(0,1; 84,0)
Altersgruppe, n (%)				
<1 Monat	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	2 (1)
1 Monat-<1 Jahr	8 (9)	13 (9)	13 (6)	22 (14)
1-<2 Jahre	3 (3)	4 (3)	4 (2)	6 (4)
2-<6 Jahre	7 (8)	10 (7)	12 (6)	8 (5)
6-<12 Jahre	6 (6)	10 (7)	11 (5)	9 (6)
12-<16 Jahre	3 (3)	8 (6)	12 (6)	5 (3)
16-<18 Jahre	0 (0)	1 (1)	3 (1)	0 (0)
18-<45 Jahre	22 (24)	26 (19)	34 (16)	30 (19)
45-<65 Jahre	25 (27)	36 (26)	71 (34)	47 (30)
65-<75 Jahre	13 (14)	20 (15)	36 (17)	21 (13)
≥75 Jahre	5 (5)	8 (6)	11 (5)	9 (6)
Pädiatrische Altersgruppe, n (%)				
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage-<24 Monate)	12 (13)	18 (13)	18 (9)	30 (19)
Kinder (2-<12 Jahre)	13 (14)	20 (15)	23 (11)	17 (11)
Jugendliche (12-<18 Jahre)	3 (3)	9 (7)	15 (7)	5 (3)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	49 (53)	69 (50)	102 (49)	77 (48)
Weiblich	44 (47)	68 (50)	106 (51)	82 (52)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	65 (70)	100 (73)	152 (73)	119 (75)
Asiatisch	4 (4)	6 (4)	7 (3)	9 (6)
Dunkelhäutig/ afro- amerikanisch	4 (4)	6 (4)	15 (7)	5 (3)
Nicht berichtet	3 (3)	3 (2)	7 (3)	3 (2)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
Multiple	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
Andere	14 (15)	19 (14)	24 (12)	20 (13)
Ethnizität, n (%)				
Nicht hispanisch oder Latino	68 (73)	106 (77)	163 (78)	126 (79)
Hispanisch oder Latino	9 (10)	14 (10)	24 (12)	15 (9)
Nicht berichtet	13 (14)	13 (9)	17 (8)	15 (9)
Andere / unbekannt	3 (3)	4 (3)	4 (2)	3 (2)
Körpergewicht (kg)				
N	92	136	206	157
MW (SD)	57,7 (33,6)	56,7 (32,8)	63,2 (32,1)	55,0 (34,2)
Median	60,9	59,2	67,3	58,0
(Min; Max)	(4,2; 153,5)	(3,2; 153,5)	(3,2; 177,4)	(3,2; 153,5)
Körpergröße (cm)				
N	90	133	203	152
MW (SD)	147,3 (38,9)	146,1 (38,9)	153,1 (34,3)	141,8 (42,8)
Median	163,0	162,0	164,0	162,0
(Min; Max)	(51,8; 194,0)	(47,0; 194,0)	(47,0; 195,5)	(47,0; 194,0)
Körperoberfläche (m²)				
N	90	133	202	152
MW (SD)	1,5 (0,6)	1,5 (0,6)	1,6 (0,6)	1,4 (0,7)
Median	1,7	1,7	1,7	1,6
(Min; Max)	(0,2; 2,8)	(0,2; 2,8)	(0,2; 3,1)	(0,2; 2,8)

Patientencharakteristikum/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
BMI (kg/m²)				
N	90	133	202	152
MW (SD)	23,1 (7,3)	22,9 (7,1)	24,3 (7,3)	22,7 (7,1)
Median	22,2	22,0	23,4	21,5
(Min; Max)	(11,7; 46,9)	(11,7; 46,9)	(11,7; 48,2)	(11,7; 46,9)
ECOG PS, n (%)				
0: Normale Aktivität	42 (45)	66 (48)	86 (41)	76 (48)
1: Symptome, aber ambulant	41 (44)	58 (42)	106 (51)	61 (38)
2: Bettlägerig weniger als 50% der Zeit	10 (11)	13 (9)	16 (8)	19 (12)
3: Bettlägerig mehr als 50% der Zeit	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
ECOG PS				
MW (SD)	0,7 (0,7)	0,6 (0,7)	0,7 (0,6)	0,7 (0,8)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0
(Min; Max)	(0,0; 2,0)	(0,0; 2,0)	(0,0; 2,0)	(0,0; 3,0)
Primärdiagnose, n (%)				
Weichteilsarkom ^a	21 (23)	27 (20)	36 (17)	36 (23)
Speicheldrüsenkarzinom	17 (18)	20 (15)	22 (11)	21 (13)
IFS	13 (14)	18 (13)	18 (9)	29 (18)
Schilddrüsenkarzinom	10 (11)	23 (17)	25 (12)	26 (16)
Lungenkarzinom	7 (8)	12 (9)	22 (11)	12 (8)
Melanom	7 (8)	7 (5)	9 (4)	7 (4)
Kolorektalkarzinom	6 (6)	6 (4)	14 (7)	8 (5)
GIST ^a	4 (4)	5 (4)	5 (2)	4 (3)
Knochensarkom	2 (2)	2 (1)	5 (2)	2 (1)
Gallengangskarzinom	2 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)
Appendixkarzinom	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
Mammakarzinom	1 (1)	2 (1)	6 (3)	5 (3)
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
Pankreaskarzinom	1 (1)	1 (1)	5 (2)	2 (1)
Primär ZNS	0 (0)	9 (7)	15 (7)	0 (0)
Thymuskarzinom	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>- Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Magenkarzinom	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Leberkarzinom	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (1)
Neuroblastom	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Analkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Unbekannter Primärtumor	0 (0)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
Endometriumkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Ewing-Sarkom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Larynxkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Mundhöhlenkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Ovarialkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Nierenkarzinom	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Prostatakarzinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Krankheitsstadium bei initialer Diagnose, n (%)				
I	10 (11)	13 (9)	21 (10)	20 (13)
II	16 (17)	22 (16)	32 (15)	28 (18)
III	25 (27)	36 (26)	51 (25)	38 (24)
IV	25 (27)	38 (28)	73 (35)	45 (28)
Unbekannt/nicht berichtet	17 (18)	28 (20)	31 (15)	28 (18)
Zeit seit initialer Diagnose (Jahre)				
MW (SD)	4,2 (5,7)	3,9 (5,4)	4,1 (5,0)	3,8 (5,3)
Median	2,1	1,9	2,1	1,7
(Min; Max)	(0,02; 31,5)	(0,02; 31,5)	(0,02; 31,5)	(0,02; 31,5)
Baseline-Krankheitsstatus, n (%)				
Lokal fortgeschritten	16 (17)	30 (22)	32 (15)	39 (25)
Metastasiert	77 (83)	102 (74)	165 (79)	120 (75)
Andere	0 (0)	5 (4)	11 (5)	0 (0)
Dokumentierte <i>NTRK</i>-Genfusion, n (%)				
Ja	93 (100)	137 (100)	137 (66)	159 (100)
Nein	0 (0)	0 (0)	71 (34)	0 (0)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Art der <i>NTRK</i>-Genfusion, n (%)				
<i>NTRK1</i>	41 (44)	54 (39)	54 (26)	64 (40)
<i>NTRK2</i>	3 (3)	12 (9)	12 (6)	4 (3)
<i>NTRK3</i>	45 (48)	64 (47)	64 (31)	79 (50)
Mutmaßlich <i>NTRK3</i>	4 (4)	5 (4)	5 (2)	8 (5)
Nicht bestimmt	0 (0)	2 (1)	2 (1)	3 (2)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<i>NTRK</i>-Genfusionspartner, n (%)				
<i>ETV6-NTRK3</i>	39 (42)	55 (40)	55 (26)	68 (43)
<i>TPM3-NTRK1</i>	17 (18)	22 (16)	22 (11)	28 (18)
<i>LMNA-NTRK1</i>	10 (11)	11 (8)	11 (5)	12 (8)
Mutmaßlich <i>ETV6-NTRK3</i>	4 (4)	5 (4)	5 (2)	8 (5)
<i>SQSTM1-NTRK1</i>	2 (2)	3 (2)	3 (1)	2 (1)
<i>IRF2BP2-NTRK1</i>	2 (2)	4 (3)	4 (2)	4 (3)
<i>SQSTM1-NTRK3</i>	2 (2)	3 (2)	3 (1)	2 (1)
<i>CTRC-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>EML4-NTRK3</i>	1 (1)	3 (2)	3 (1)	3 (2)
<i>GNAQ-NTRK2</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>GON4L-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>MYO5A-NTRK3</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>NFASC-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>PDE4DIP-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>PLEKHA6-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>PPL-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>SPECCIL-NTRK3</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>STRN-NTRK2</i>	1 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (1)
<i>TPM4-NTRK3</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>TPR-NTRK1</i>	3 (3)	3 (2)	3 (1)	5 (3)
<i>TRAF2-NTRK2</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>TRIM63-NTRK1</i>	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>BCR-NTRK2</i>	0 (0)	3 (2)	3 (1)	0 (0)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018)	Overall Safety (30. Juli 2018)	ESMO 2019 (19. Februar 2019)
	(N=93)	(N=137)	(N=208)	(N=159)
<i>AFAP1-NTRK1</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	0 (0)
<i>AGTPB1-NTRK2</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	0 (0)
<i>KANK2-NTRK2</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	0 (0)
<i>SPECC1L-NTRK2</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	0 (0)
<i>DIAPH1-NTRK1</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>EPS15-NTRK1</i>	0 (0)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
<i>KANK-NTRK2</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	0 (0)
<i>RBPMS-NTRK2</i>	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	1 (1)
<i>ARNT2-NTRK3</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<i>ATP1A4-NTRK1</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<i>CD74-NTRK1</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<i>DDR2-NTRK1</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
<i>TFG-NTRK3</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Nicht bestimmt	0 (0)	2 (1)	2 (2)	3 (2)
Vorhergehende Therapie, n (%)				
Vorhergehende Krebsbehandlung	90 (97)	130 (95)	199 (96)	149 (94)
Keine vorhergehende Krebsbehandlung	3 (3)	7 (5)	9 (4)	10 (6)
Vorherige Operation	78 (84)	110 (80)	168 (81)	122 (77)
Vorherige Radiotherapie	45 (48)	68 (50)	111 (53)	74 (47)
Vorherige systemische Behandlung	72 (77)	103 (75)	170 (82)	122 (77)
0	21 (23)	32 (23)	36 (17)	35 (22)
1–2	46 (49)	73 (53)	95 (46)	82 (52)
≥3	26 (28)	32 (23)	77 (37)	42 (26)
Anzahl vorheriger systemischer Regime				
MW (SD)	1,8 (1,8)	1,7 (1,7)	2,3 (2,2)	1,8 (1,8)
Median	1,0	1,0	2,0	1,0
(Min; Max)	(0; 10)	(0; 10)	(0; 11)	(0; 10)

Patientencharakteristikum/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Bestes Ansprechen unter der letzten systemischen Behandlung, n (%)				
CR	3 (3)	3 (2)	3 (1)	3 (2)
PR	3 (3)	4 (3)	5 (2)	8 (5)
Stable Disease	27 (29)	41 (30)	62 (30)	39 (25)
PD	12 (13)	17 (12)	47 (23)	21 (13)
Andere (unbekannt, nicht auswertbar, nicht zutreffend)	48 (52)	72 (53)	91 (44)	88 (55)
a: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Angaben wurden nur für die ePAS2-Auswertungspopulation angepasst. BMI: Body Mass Index; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (16, 61)				

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen der ZNS-Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Patientencharakteristikum/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Studie, n (%)		
LOXO-TRK-14001	0 (0)	0 (0)
LOXO-TRK-15002	4 (44)	7 (39)
LOXO-TRK-15003	5 (56)	11 (61)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	28,4 (32,0)	19,9 (24,4)
Median	12,0	10,5
(Min; Max)	(2,0; 79,0)	(1,3; 79,0)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Altersgruppe, n (%)		
<1 Monat	0 (0)	0 (0)
1 Monat-<1 Jahr	0 (0)	0 (0)
1-<2 Jahre	0 (0)	1 (6)
2-<6 Jahre	3 (33)	4 (22)
6-<12 Jahre	1 (11)	4 (22)
12-<16 Jahre	1 (11)	4 (22)
16-<18 Jahre	1 (11)	1 (6)
18-<45 Jahre	0 (0)	1 (6)
45-<65 Jahre	1 (11)	1 (6)
65-<75 Jahre	1 (11)	1 (6)
≥75 Jahre	1 (11)	1 (6)
Pädiatrische Altersgruppe, n (%)		
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage-<24 Monate)	0 (0)	1 (6)
Kinder (2-<12 Jahre)	4 (44)	8 (44)
Jugendliche (12-<18 Jahre)	2 (22)	5 (28)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	5 (56)	8 (44)
Weiblich	4 (44)	10 (56)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	8 (89)	13 (72)
Asiatisch	0 (0)	2 (11)
Dunkelhäutig/ afro- amerikanisch	1 (11)	2 (11)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	0 (0)
Multiple	0 (0)	0 (0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0)	0 (0)
Andere	0 (0)	1 (6)
Nicht berichtet	0 (0)	0 (0)
Ethnizität, n (%)		
Nicht hispanisch oder Latino	8 (89)	15 (83)
Hispanisch oder Latino	1 (11)	1 (6)
Nicht berichtet	0 (0)	1 (6)
Andere / unbekannt	0 (0)	1 (6)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Körpergewicht (kg)		
N	9	18
MW (SD)	49,9 (31,4)	42,6 (26,2)
Median	50,3	38,1
(Min; Max)	(9,8; 87,5)	(9,4; 87,5)
Körpergröße (cm)		
N	9	18
MW (SD)	141,3 (37,6)	137,7 (33,5)
Median	155,0	149,5
(Min; Max)	(83,8; 182,5)	(82,0; 182,5)
Körperoberfläche (m²)		
N	9	18
MW (SD)	1,4 (0,6)	1,3 (0,5)
Median	1,5	1,3
(Min; Max)	(0,5; 2,1)	(0,5; 2,1)
BMI (kg/m²)		
N	9	18
MW (SD)	21,6 (5,3)	19,9 (4,5)
Median	20,9	19,3
(Min; Max)	(13,9; 28,6)	(13,9; 28,6)
ECOG PS, n (%)		
0: Normale Aktivität	5 (56)	9 (50)
1: Symptome, aber ambulant	3 (33)	7 (39)
2: Bettlägerig weniger als 50% der Zeit	1 (11)	1 (6)
3: Bettlägerig mehr als 50% der Zeit	0 (0)	0 (0)
Nicht berichtet	0 (0)	1 (6)
ECOG PS		
N	9	17
MW (SD)	0,6 (0,7)	0,5 (0,6)
Median	0,0	0,0
(Min; Max)	(0,0; 2,0)	(0,0; 2,0)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Primäre Tumorart, n (%)		
Primärer ZNS-Tumor	9 (100)	18 (100)
Krankheitsstadium bei initialer Diagnose, n (%)		
I	1 (11)	1 (6)
II	0 (0)	0 (0)
III	2 (22)	4 (22)
IV	2 (22)	4 (22)
Unbekannt/nicht berichtet	4 (44)	9 (50)
Zeit seit initialer Diagnose (Jahre)		
MW (SD)	2,1 (1,5)	1,7 (1,3)
Median	1,8	1,3
(Min; Max)	(0,40; 5,5)	(0,32; 5,5)
Baseline-Krankheitsstatus, n (%)		
Lokal fortgeschritten	4 (44)	0 (0)
Metastasiert	0 (0)	0 (0)
Andere	5 (56)	7 (39)
Fehlend	0 (0)	11 (61)
Dokumentierte <i>NTRK</i>-Genfusion, n (%)		
Ja	9 (100)	18 (100)
Art der <i>NTRK</i>-Genfusion, n (%)		
<i>NTRK1</i>	1 (11)	2 (11)
<i>NTRK2</i>	7 (78)	13 (72)
<i>NTRK3</i>	1 (11)	2 (11)
Mutmaßlich <i>NTRK3</i>	0 (0)	0 (0)
Nicht bestimmt	0 (0)	1 (6)

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

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
NTRK-Genfusionspartner, n (%)		
<i>KANK-NTRK2</i>	1 (11)	1 (6)
<i>ETV6-NTRK3</i>	1 (11)	1 (6)
<i>BCR-NTRK2</i>	3 (33)	3 (17)
<i>AFAP1-NTRK1</i>	1 (11)	1 (6)
<i>AGTPBP1-NTRK2</i>	1 (11)	1 (6)
<i>KANK2-NTRK2</i>	1 (11)	1 (6)
<i>SPECC1L-NTRK2</i>	1 (11)	2 (11)
<i>TPM3-NTRK1</i>	0 (0)	1 (6)
<i>AGAP1-NTRK2</i>	0 (0)	1 (6)
<i>BCR-NTRK3</i>	0 (0)	1 (6)
<i>GKAP1-NTRK2</i>	0 (0)	1 (6)
<i>KCDT8-NTRK2</i>	0 (0)	1 (6)
<i>NTRK2-AGAP1</i>	0 (0)	1 (6)
<i>TNS3-NTRK2</i>	0 (0)	1 (6)
Nicht bestimmt	0 (0)	1 (6)
Vorhergehende Therapie, n (%)		
Vorhergehende Krebsbehandlung	9 (100)	18 (100)
Keine vorhergehende Krebsbehandlung	0 (0)	0 (0)
Vorherige Operation	5 (56)	13 (72)
Vorherige Radiotherapie	5 (56)	10 (56)
Vorherige systemische Behandlung	9 (100)	15 (83)
0	0 (0)	3 (17)
1–2	8 (89)	12 (67)
≥3	1 (11)	3 (17)
Anzahl vorheriger systemischer Regime		
MW (SD)	1,7 (1,3)	1,6 (1,6)
Median	1,0	1,0
(Min; Max)	(1; 5)	(0; 6)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Bestes Ansprechen unter der letzten systemischen Behandlung, n (%)		
CR	0 (0)	0 (0)
PR	0 (0)	0 (0)
Stable Disease	5 (56)	7 (39)
PD	2 (22)	4 (22)
Andere (unbekannt, nicht auswertbar, nicht zutreffend)	2 (22)	7 (39)
BMI: Body Mass Index; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; SAS: Supplementary Analysis Set; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (16, 61)		

Tabelle 4-43: Behandlungs-Disposition – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, ESMO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Larotrectinib Startdosis bei erwachsenen Patienten (≥18 Jahre), n (%)				
50 mg QD	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
100 mg QD	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)
100 mg BID	63 (68)	88 (64)	125 (60)	105 (66)
200 mg QD	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)
150 mg BID	2 (2)	2 (1)	7 (3)	2 (1)
200 mg BID	0 (0)	0 (0)	6 (3)	0 (0)
Larotrectinib Zieldosis bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahre), n (%)				
Kohorte 1: 9,6–55,0 mg/m ² BID	3 (3)	3 (2)	4 (2)	3 (2)
Kohorte 2: 17,3–120 mg/m ² BID	6 (6)	7 (5)	10 (5)	6 (4)
Kohorte 3: 100 mg/m ² BID	19 (20)	37 (27)	42 (20)	43 (27)
Krankheitsprogression (nach Einschätzung des Prüfarztes) zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)				
Nein	59 (63)	98 (72)	112 (54)	114 (72)
Ja	34 (37)	39 (28)	96 (46)	45 (28)
Behandlung nach Progression fortgeführt, n (%)				
Ja	16 (17)	18 (13)	21 (10)	23 (14)

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

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> - Genfusion (30. Juli 2018) (N=137)	Overall Safety (30. Juli 2018) (N=208)	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Behandlungsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)				
Behandlung wird fortgeführt	53 (57)	93 (68)	94 (45)	102 (64)
Behandlungsabbruch	40 (43)	44 (32)	114 (55)	57 (36)
Grund für Behandlungsabbruch, n (%)				
Protokollverletzung	2 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Krankheitsprogression (gemäß Prüfarzt-Einschätzung)	29 (31)	32 (23)	87 (42)	36 (23)
UE	2 (2)	2 (1)	8 (4)	2 (1)
Entscheidung des Prüfarztes	NR	NR	NR	2 (1)
Entscheidung des Patienten	2 (2)	2 (1)	7 (3)	5 (3)
Andere	5 (5)	6 (4)	7 (3)	8 (5)
Non-Compliance	0 (0)	0 (0)	2 (1)	NR
Tod	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (1)
Behandlungsdauer (Monate)				
MW (SD)	13,5 (9,6)	10,6 (9,4)	7,9 (8,8)	12,2 (10,9)
Median	12,1	7,5	4,1	7,9
(Min; Max)	(0,66; 40,7)	(0,03; 40,7)	(0,03; 40,7)	(0,03; 47,2)
Behandlungsdauer, kategorisiert, n (%)				
<3 Monate	13 (14)	34 (25)	89 (43)	38 (24)
3-<6 Monate	10 (11)	23 (17)	31 (15)	22 (14)
6-<9 Monate	14 (15)	19 (14)	24 (12)	21 (13)
9-<12 Monate	8 (9)	9 (7)	11 (5)	19 (12)
12-<15 Monate	13 (14)	15 (11)	15 (7)	9 (6)
15-<18 Monate	7 (8)	7 (5)	7 (3)	7 (4)
18-<21 Monate	7 (8)	8 (6)	8 (4)	10 (6)
21-<24 Monate	6 (6)	7 (5)	7 (3)	7 (4)
≥24 Monate	15 (16)	15 (11)	16 (8)	26 (16)
BID: Zweimal täglich; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; QD: Einmal täglich; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (16, 60, 61)				

Tabelle 4-44: Behandlungs-Disposition der ZNS-Patienten– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Patientencharakteristikum/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Larotrectinib Startdosis bei erwachsenen Patienten (≥18 Jahre), n (%)		
100 mg BID	3 (33)	4 (22)
150 mg BID	0 (0)	0 (0)
Larotrectinib Zieldosis bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahre), n (%)		
Kohorte 1: 9,6–55,0 mg/m ² BID	0 (0)	0 (0)
Kohorte 2: 17,3–120 mg/m ² BID	0 (0)	0 (0)
Kohorte 3: 100 mg/m ² BID	6 (67)	14 (78)
Krankheitsprogression (nach Einschätzung des Prüfarztes) zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)		
Nein	6 (67)	12 (67)
Ja	3 (33)	6 (33)
Behandlung nach Progression fortgeführt, n (%)		
Ja	0 (0)	2 (11)
Behandlungsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts, n (%)		
Behandlung wird fortgeführt	6 (67)	13 (72)
Behandlungsabbruch	3 (33)	5 (28)
Grund für Behandlungsabbruch, n (%)		
Tod	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)
Krankheitsprogression (gemäß Prüfarzt-Einschätzung)	3 (33)	5 (28)
UE	0 (0)	0 (0)
Entscheidung des Patienten	0 (0)	0 (0)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0)	0 (0)
Andere	0 (0)	0 (0)
Behandlungsdauer (Monate)		
MW (SD)	4,9 (2,9)	5,2 (5,0)
Median	4,5	3,6
(Min; Max)	(0,03; 9,2)	(0,03; 16,6)

Patientencharakteristik/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Behandlungsdauer, kategorisiert, n (%)		
<3 Monate	3 (33)	9 (50)
3-<6 Monate	2 (22)	2 (11)
6-<9 Monate	3 (33)	3 (17)
9-<12 Monate	1 (11)	2 (11)
12-<15 Monate	0 (0)	1 (6)
15-<18 Monate	0 (0)	1 (6)
18-<21 Monate	0 (0)	0 (0)
21-<24 Monate	0 (0)	0 (0)
≥24 Monate	0 (0)	0 (0)
BID: Zweimal täglich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SAS: Supplementary Analysis Set; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (16, 61)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Beschreibung des Studiendesigns

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib liegen derzeit drei klinische Studien vor, die noch laufend sind: Eine Phase-I-Studie an erwachsenen Patienten (LOXO-TRK-14001), eine Phase-II-Studie sowohl an erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten (LOXO-TRK-15002 [NAVIGATE]) sowie eine Phase-I/II-Studie, die die Wirkung von Larotrectinib speziell und ausschließlich bei pädiatrischen Patienten untersucht (LOXO-TRK-15003 [SCOUT]).

Tabelle 4-45: Klinische Studien, die zu den Wirksamkeitsanalysen für solide und primäre ZNS Tumoren beitragen

Titel der Studie, Design und Patientenpopulation	Dosis und Formulierung	In der Wirksamkeitsanalyse erfasste Tumorarten	N
Studie 1 LOXO-TRK-14001 <ul style="list-style-type: none"> Offene Dosisescalations- und –expansionsstudie der Phase-I; für die Expansionsphase waren Tumore mit <i>NTRK</i>-Genfusion Voraussetzung Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion 	Dosen bis zu 200 mg QD oder BID (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/mL Lösung zum Einnehmen)	Speicheldrüse (n=3) GIST (n=2) NSCLC (n=1) Weichteilsarkom (n=1) Schilddrüse (n=1)	8
Studie 2 LOXO-TRK-15002 <ul style="list-style-type: none"> Multinationale, offene Tumor-Basket-Studie der Phase-II Erwachsene und pädiatrische Patienten ≥ 12 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion 	100 mg BID (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/mL Lösung zum Einnehmen)	Speicheldrüse (n=14) Schilddrüse (n=9) ^a Weichteilsarkom (n=9) Kolorektal (n=6) Melanom (n=6) NSCLC (n=5) ^a Primärer ZNS-Tumor (n=4) GIST (n=2) Biliär (n=2) SCLC (n=1) ^a Appendix (n=1) Brust (n=1) Knochensarkom (n=1) Pankreas (n=1)	62
Studie 3 LOXO-TRK-15003 <ul style="list-style-type: none"> Multinationale, offene Dosisescalations- und –expansionsstudie der Phase-I/II; In der Expansionskohorte der Phase-II waren fortgeschrittene solide Tumore mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion, einschließlich lokal fortgeschrittenem IFS, Voraussetzung Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat bis ≤ 21 Jahre mit fortgeschrittener Tumorerkrankung oder mit primären ZNS-Tumoren 	Dosen bis zu 100 mg/m ² BID (25 mg, 100 mg Kapseln oder 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen)	IFS (n=13) Weichteilsarkom (n=11) Primärer ZNS-Tumor (n=5) Knochensarkom (n=1) Kongenitales mesoblastisches Nephrom (n=1) Melanom (n=1)	32
Gesamtzahl der Patienten (N) ^b			102
<p>a: Hirnmetastasen festgestellt bei einem Schilddrüsen-, einem NSCLC- und einem SCLC-Patienten</p> <p>b: Umfasst 93 Patienten mit IRC-Beurteilung des Tumoransprechens und neun Patienten mit primären ZNS Tumoren (einschließlich Gliom, Glioblastom und Astrozytom) mit Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt</p> <p>BID: Zweimal täglich; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; QD: Einmal täglich; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (1)</p>			

LOXO-TRK-14001

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine multizentrische, offene Phase-I-Studie, welche in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt wird. Die Studie ist derzeit noch laufend, das voraussichtliche Studienende ist August 2020. Die Studie gliederte sich in eine Dosisescalationsphase und eine Dosisexpansionsphase. Das primäre Ziel der Studie war die Findung der maximal verträglichen Dosis (MTD) sowie der empfohlenen Dosis an Larotrectinib für die weitere klinische Anwendung sowie die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Larotrectinib. Untersucht wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien sowie Patienten, die ungeeignet für Standard-Chemotherapie sind oder Patienten, für die keine Standard- oder kurativen Therapien existieren. In der Dosisescalationsphase wurde ein klassisches "3+3"-Dosisescalationsdesign mit 3 bis 6 Patienten pro Kohorte verwendet. Die Patienten wurden in Larotrectinib-Dosen von 50 mg QD, 100 mg QD, 100 mg BID, 200 mg QD, 150 mg BID oder 200 mg BID behandelt. In der Expansionsphase wurden die Patienten mit einer Larotrectinib-Dosis von 100 mg BID in Zyklen von 28 Tagen behandelt. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führt. Patienten mit Progression konnten über die Progression hinaus mit Larotrectinib behandelt werden, falls sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierten. Dieses Fortführen der Behandlung musste vom Sponsor genehmigt werden.

Zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 wurden acht Patienten in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen, zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 wurden 12 Patienten in die ESMO 2019-Auswertungspopulation eingeschlossen; Patienten mit primärem ZNS-Tumor wurden nicht eingeschlossen.

LOXO-TRK-15002

Die Studie LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) ist eine multinationale, multizentrische, offene Phase-II-Basket-Studie. Die Studie ist derzeit noch laufend, das voraussichtliche Studienende ist Januar 2024. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Larotrectinib bei Patienten ≥ 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit einer *NTRK*-Genfusion (*NTRK1*, *NTRK2* oder *NTRK3*) untersucht. Die Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaloperation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen) unterziehen müssen oder hätten wahrscheinlich die verfügbaren Standardtherapien für fortgeschrittene Erkrankungen nicht vertragen bzw. keinen klinisch relevanten Nutzen daraus gezogen. Insgesamt umfasst die Studie neun Kohorten von Patienten mit soliden Tumoren, die *NTRK*-Genfusionen aufwiesen, einschließlich NSCLC, Schilddrüsenkarzinom, Sarkom, CRC, Speicheldrüsenkarzinom, Gallengangskarzinom und primärem ZNS-Tumor und eine Kohorte, die alle anderen soliden Tumorarten und Patienten ohne messbare Erkrankung umfasste. Die Patienten erhielten eine Larotrectinib-Dosis von 100 mg BID in Zyklen von 28 Tagen. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression,

Widerruf der Einwilligungserklärung des Patienten oder bis zum Tod. Auch in dieser Studie konnten Patienten mit Progression über die Progression hinaus mit Larotrectinib behandelt werden, falls sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierten. Dieses Fortführen der Behandlung musste vom Sponsor genehmigt werden. Primärer Endpunkt war die ORR, sekundäre Endpunkte die Bestimmung der DOR, PFS, OS, klinischer Nutzen (Clinical Benefit Rate, CBR) sowie die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Larotrectinib.

Zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 wurden 58 Patienten in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen und vier Patienten in die SAS3-Auswertungspopulation, zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 wurden 97 Patienten in die ESMO 2019-Auswertungspopulation eingeschlossen und sieben Patienten in die SAS3-Auswertungspopulation.

LOXO-TRK-15003

Die Studie LOXO-TRK-15003 (SCOUT) ist eine multinationale, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie. Die Studie ist derzeit noch laufend, das voraussichtliche Studienende ist im Jahr 2027. Es wurden überwiegend pädiatrische Patienten (≥ 1 Monat und ≤ 21 Jahre) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor oder primärem ZNS-Tumor mit einer *NTRK*-Genfusion (*NTRK1*, *NTRK2* oder *NTRK3*) in die Studie eingeschlossen. Die Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaloperation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen) unterziehen müssen oder hätten wahrscheinlich die verfügbaren Standardtherapien für fortgeschrittene Erkrankungen nicht vertragen bzw. keinen klinisch relevanten Nutzen daraus gezogen. Der Phase-I-Teil der Studie ist eine sequentielle Kohorten-Dosiseskalationsstudie mit dem Ziel der Untersuchung der Sicherheit von Larotrectinib inkl. der Findung der dosislimitierenden Toxizität (DLT), MTD sowie der empfohlenen Dosis für pädiatrische Patienten für die weitere klinische Anwendung. Larotrectinib wurde BID in einer von fünf geplanten Dosen verabreicht, bis die MTD erreicht wurde. Nach Identifizierung der optimalen Dosis wurde eine Expansionskohorte mit bis zu 18 Patienten geplant. Der Phase-II-Teil der Studie untersuchte drei Kohorten an pädiatrischen Patienten (IFS, andere extrakranielle solide Tumore und primäre ZNS-Tumore) und dient der Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Larotrectinib. Primärer Endpunkt der Phase-II-Studie war die ORR. Sekundäre Endpunkte waren die Untersuchung der DOR, PFS, OS, CBR sowie der Sicherheit und Verträglichkeit. Die Dosierung bei pädiatrischen Patienten erfolgte zunächst basierend auf einem Pharmakokinetik (PK)-Ansatz, der sowohl das Alter als auch die Körperoberfläche der Patienten berücksichtigte, mit dem Ziel die Dosen auf die zuvor getesteten Dosen für Erwachsene, die als sicher galten, abzustimmen. Das Dosierungsschema wurde dann auf einen Körperoberflächen-basierenden Ansatz geändert. Die drei Dosiskohorten waren 9,6-55,0 mg/m², 17,3-120,0 mg/m² und 100 mg/m² mit einer Maximaldosis von 100 mg BID. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Grundes, der zum Behandlungsabbruch führte.

Zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 wurden 27 Patienten in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen und fünf Patienten in die SAS3-Auswertungspopulation, zum Datenschnitt am 19. Februar 2018 wurden 50 Patienten in die ESMO 2018-Auswertungspopulation eingeschlossen und elf Patienten in die SAS3-Auswertungspopulation.

Charakterisierung der Zielpopulation

Phase 1/2 Adults		Phase 2 basket Adults and adolescents		Phase 1/2 Paediatric		
STUDY LOXO-TRK-14001 (N=72)		STUDY LOXO-TRK-15002 (N=82)		STUDY LOXO-TRK-15003 (N=54)		Overall safety set, N=208
↓	↓	↓		↓	↓	Total with TRK fusion cancer, n=137
Non-TRK fusion cancer (n=62)	TRK fusion cancer (n=10)	TRK fusion cancer (n=82)		TRK fusion cancer (n=45)	Non-TRK fusion cancer (n=9)	
	8	+	35	+	12	17 Jul 2017 PAS, n=55
			9	+	9	19 Feb 2018 SAS1-IRC, n=18
			14	+	6	SAS1-no IRC, n=20 (referred to as SAS1B)
			2	+	4	SAS2, n=6, non-measurable
			3	+	3	SAS3, n=6, CNS tumours
			23	+	15	30 Jul 2018 SAS1-IRC, n=38
	2	+	17	+	9	SAS1-no IRC, n=28 (referred to as SAS1C)
			3	+	4	SAS2, n=7, non-measurable
			4	+	5	SAS3, n=9, CNS tumours
	8	+	44	+	21	ePAS, n=73
	8	+	58	+	27	ePAS2, n=93

Abbildung 5: Übersicht über Auswertungspopulationen (Datenschnitt: 30. Juli 2018)

CNS: Zentrales Nervensystem; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PAS: Primary Analysis Set; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase

Quelle: (65)

ePAS2-Auswertungspopulation (Datenschnitt 30. Juli 2018)

Die ePAS2-Auswertungspopulation stellt neben der SAS3-Auswertungspopulation die für die Beurteilung des Zusatznutzens primär relevante Auswertungspopulation dar. Die ePAS2-Auswertungspopulation zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 umfasst 93 Patienten mit *NTRK*-Genfusion aus den drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die aus allen drei Studien gepoolte Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse beinhaltet Patienten mit TRK-Fusions-positiven Tumoren mit messbarer Erkrankung nach den RECIST-Kriterien v1.1 und einem nicht im ZNS liegenden Primärtumor, die mindestens eine Dosis Larotrectinib und mindestens eine Tumorkontrolluntersuchung nach Studieneinschluss erhalten hatten. Diese Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaloperation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen) unterziehen müssen oder hätten wahrscheinlich die verfügbaren Standardtherapien für fortgeschrittene Erkrankungen nicht vertragen bzw. keinen klinisch relevanten Nutzen daraus gezogen. Die meisten Patienten wiesen entweder eine *NTRK1*- oder *NTRK3*-Genfusion auf. Das mediane Alter der Patienten lag bei 41 Jahren. 30% der Patienten waren unter 18 Jahren (13% Kleinkinder oder Säuglinge [28 Tage -<24 Monate], 14% Kinder [2-<12 Jahre] und 3% Jugendliche [12-<18 Jahre]), 70% der Patienten waren 18 Jahre oder älter. Der Anteil an männlichen und weiblichen Patienten war ausgeglichen [männlich: 53%, weiblich: 47%]. Der Großteil der Patienten (70%) war kaukasischer Abstammung. Der BMI lag im Mittel bei 23,1 kg/m². Es wurden Patienten mit ECOG PS von 0 bis 2 in die Studien eingeschlossen. 45% der Patienten wiesen einen ECOG PS von 0 auf, 44% einen ECOG PS von 1 und 11% einen ECOG PS von 2. Die Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen 14 verschiedene Primär Diagnosen auf, die am häufigsten auftretenden waren Weichteilsarkom (23%), Speicheldrüsenkarzinom (18%), IFS (14%) und Schilddrüsenkarzinom (11%). Patienten mit primären ZNS Tumoren wurden nicht in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen, sondern separat im Rahmen der SAS3-Auswertungspopulation betrachtet. Der Großteil der Patienten wies bei Studieneintritt eine metastasierte Erkrankung auf (83%), die restlichen Patienten befanden sich in einem lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Die mittlere Zeit seit initialer Diagnose betrug 4,2 Jahre. Im Mittel betrug die Anzahl an vorherigen Regimen 1,8. 97% der Patienten hatten zuvor eine Behandlung für ihre Tumorerkrankung erhalten (definiert als chirurgischer Eingriff, Radiotherapie oder systemische Therapie). Von diesen Patienten hatten 77% zuvor eine systemische Therapie (Median ein früheres systemisches Therapieregime) erhalten. 23% aller Patienten hatten zuvor keine systemische Therapie erhalten. Für die meisten Patienten war Ansprechen unter der letzten systemischen Behandlung nicht bekannt, nicht auswertbar oder nicht zutreffend (52%), 29% wiesen eine Stable Disease auf und 13% eine PD.

Die Larotrectinib Startdosis betrug bei 96,9% der erwachsenen Patienten 100 mg zweimal täglich (BID), zwei erwachsene Patienten erhielten eine Startdosis von 150 mg BID. Bei pädiatrischen Patienten lagen drei verschiedenen Dosiskohorten vor. Der Großteil der pädiatrischen Patienten erhielt eine Dosis von 100 mg/m² BID. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juli 2018 wiesen 63% aller Patienten keine Krankheitsprogression auf (nach Einschätzung des Prüfarztes), bei 57% der Patienten wird zum Zeitpunkt des

Datenschnitts die Behandlung noch weiter fortgesetzt. Der Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch war das Vorliegen einer Krankheitsprogression. Die mittlere Behandlungsdauer zum Datenschnitt betrug 13,5 Monate.

Die Identifizierung der *NTRK*-Genfusionen beruhte auf den molekularen Testverfahren: Next Generation Sequencing (NGS; 98 Patienten), Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR; ein Patient) und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH; sechs Patienten), die routinemäßig in zertifizierten Laboratorien durchgeführt werden.

Alle Patienten mit NTRK-Genfusion und Overall Safety-Population (Datenschnitt 30. Juli 2018)

Für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib wurden neben der ePAS2-Auswertungspopulationen zwei zusätzliche Auswertungspopulationen herangezogen: Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion und die Overall Safety-Auswertungspopulation, die auch Patienten ohne *NTRK*-Genfusion beinhaltet. Patienten der Overall Safety-Auswertungspopulation waren im Mittel etwas älter als Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation und wiesen ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium auf (Stadium IV bei initialer Diagnose: ePAS2-Auswertungspopulation 27%, Overall Safety-Auswertungspopulation 35%), sowie im Mittel auch eine höhere Anzahl an vorherigen systemischen Regimen (ePAS2-Auswertungspopulation: 1,8; Overall Safety-Auswertungspopulation: 2,3). Sowohl die Auswertungspopulation aller Patienten mit *NTRK*-Genfusion als auch die Overall Safety-Auswertungspopulation zeigten eine geringere mittlere Behandlungsdauer von 10,6 bzw. 7,9 Monaten im Vergleich zu 13,5 Monaten in der ePAS2-Auswertungspopulation.

ESMO 2019-Auswertungspopulation (Datenschnitt 19. Februar 2019)

Die ESMO 2019-Auswertungspopulation umfasst 159 Patienten, darunter befinden sich die 93 Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation. Der Datenschnitt erfolgte am 19. Februar 2019. Insgesamt entsprechen die demografischen und Krankheitscharakteristika weitestgehend denen der ePAS2-Auswertungspopulation. Auch nach Einschluss von weiteren Patienten sind die am häufigsten auftretenden primären Tumorarten weiterhin das Weichteilsarkom, IFS, Speicheldrüsenkarzinom und Schilddrüsenkarzinom.

SAS3-Auswertungspopulation (Datenschnitt 30. Juli 2018)

In der SAS3-Auswertungspopulation wurden Patienten mit primären ZNS-Tumoren und messbarer Erkrankung zu Baseline in den Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 behandelt. Alle Patienten mit primären ZNS-Tumoren hatten zuvor eine Krebstherapie erhalten (chirurgischer Eingriff, Radiotherapie und/oder vorangegangene systemische Therapie). Das Tumoransprechen wurde vom Prüfarzt anhand der RANO-Kriterien beurteilt. Zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 umfasst die SAS3-Auswertungspopulation neun Patienten.

Die Baseline-Charakteristika für die neun Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit einer vom Prüfarzt beurteilten *NTRK*-Genfusion waren wie folgt: Das mediane Alter der Patienten lag bei

12 Jahren (Spanne 2-79 Jahre). Sechs Patienten waren unter 18 Jahren, drei Patienten waren 18 Jahre oder älter. Fünf der neun Patienten (56%) mit primärem ZNS-Tumor waren männlich. Alle bis auf einen Patienten waren kaukasischer Abstammung. Der BMI lag im Mittel bei 23,6 kg/m². Acht Patienten mit primärem ZNS-Tumor wiesen einen ECOG PS von 0 oder 1 auf, ein Patient wies einen ECOG PS von 2 auf. Vier Patienten wiesen ein lokal fortgeschrittenes Krankheitsstadium bei Studieneintritt auf. Die mittlere Zeit seit initialer Diagnose betrug 2,1 Jahre und war damit geringer als die der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation. Alle Patienten hatten zuvor eine Behandlung für ihre Krebserkrankung erhalten (definiert als chirurgischer Eingriff, Radiotherapie oder systemische Therapie), fünf Patienten (56%) wurden zuvor operiert und fünf Patienten (56%) erhielten eine Radiotherapie. Im Mittel betrug die Anzahl an vorherigen Regimen 1,7, im Median hatten die Patienten ein vorheriges systemisches Therapieregime erhalten. Für die meisten Patienten war das Ansprechen unter der letzten systemischen Behandlung eine Stable Disease (56%).

Bei den drei erwachsenen Patienten der SAS3-Auswertungspopulation betrug die Larotrectinib Startdosis 100 mg BID. Alle sechs pädiatrischen Patienten erhielten eine Larotrectinib Zieldosis von 100 mg/m² BID. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juli 2018 wiesen drei Patienten (33%) eine Krankheitsprogression auf (nach Einschätzung des Prüfarztes), bei keinem dieser Patienten wurde die Behandlung nach der Progression fortgeführt. Die mittlere Behandlungsdauer zum Datenschnitt betrug 4,9 Monate.

SAS3-Auswertungspopulation (Datenschnitt 19. Februar 2019)

Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die Anzahl an Patienten in der SAS3-Auswertungspopulation von neun auf 18. Auch in der aktualisierten Population wiesen die meisten Patienten eine *NTRK2*-Genfusion auf. Das mediane Alter der Patienten war mit 10,5 Jahren etwas niedriger als zum Datenschnitt davor, ca. drei Viertel der Patienten waren unter 18 Jahren. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten mit primären ZNS-Tumoren war weiblich und ca. drei Viertel der Patienten war kaukasischer Abstammung. Wie im Datenschnitt zuvor wies ungefähr die Hälfte der Patienten mit primärem ZNS-Tumor einen ECOG PS von 0 auf. Die mittlere Zeit seit initialer Diagnose betrug 1,7 Jahre. Alle Patienten erhielten mindestens eine vorhergehende Krebsbehandlung, etwa drei Viertel der Patienten wurden zuvor operiert, etwas mehr als die Hälfte erhielt eine Radiotherapie. Im Mittel erhielten die Patienten 1,6 vorherige systemische Regime. Alle erwachsenen Patienten der SAS3-Auswertungspopulation erhielten eine Larotrectinib Startdosis von 100 mg BID, alle pädiatrischen Patienten erhielten die Zieldosis von 100 mg/m² BID.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um internationale, multizentrische Phase-I- bis Phase-II-Studien, von denen die Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 auch deutsche Patienten enthielten (Zentren in Heidelberg [N=3 für die ePAS2-Auswertungspopulation; N=1 für die SAS3-Auswertungspopulation] und Stuttgart [N=1 für die SAS2-Auswertungspopulation]). Das mediane Alter der ePAS2-Auswertungspopulation lag bei 41 Jahren, wobei pädiatrische Patienten 30% aller Studienteilnehmer ausmachten. Der Anteil an weiblichen Patienten lag bei

47%, der von männlichen Patienten bei 53%. Der Großteil der Patienten befand sich in einem guten Allgemein- und Leistungszustand (ECOG PS=0, 45%; ECOG PS=1, 44%, ECOG PS=2, 11%). Die häufigsten Krebserkrankungen ($N \geq 10\%$) gegliedert nach Primärdiagnose umfassten Weichteilsarkome (23%), Speicheldrüsenkarzinome (18%), IFS (14%) und Schilddrüsenkarzinom (11%). Bei 83% der Patienten lag eine metastasierende Erkrankung vor, während beim Rest eine lokal fortgeschrittene Erkrankung vorlag. Des Weiteren hatten 97% aller Patienten eine vorhergehende Krebsbehandlung erhalten, die eine Operation, Radiotherapie oder systemische Behandlung umfassen konnte. Bei allen Patienten konnte eine *NTRK*-Genfusion nachgewiesen werden.

Es liegen derzeit keine Daten zu Patienten mit TRK-Fusionskrebs in Deutschland vor, die einen Vergleich zu der in den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 eingeschlossenen Population erlauben würden. Dennoch wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen, da kein Grund zur Annahme besteht, dass die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten nicht mit denen von deutschen Patienten übereinstimmen würden.

4.3.2.3.2 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 4-46: 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			
LOXO-TRK-14001	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend ^a
LOXO-TRK-15002	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend ^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage (Abschnitt 4.2.4), erfolgt die Bewertung der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung und die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nicht für nicht randomisierte Studien.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem potenziell hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials kann für nicht-randomisierte Studien nicht anhand derselben Kriterien wie für RCT erfolgen. Dennoch ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, lagen nicht vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	OS	PFS	ORR	TTR	DOR	BOR	TTBR	DCR	PRO ^a	UE
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und FACES BOR: Bestes Gesamtansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; FACES: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis										

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	OS war definiert als Anzahl der Monate vom Datum der ersten Dosis Larotrectinib bis zum Datum des Todes (aufgrund jeglicher Ursache). Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder Lost-to-Follow-up waren, wurden zensiert. Als Zensierungsdatum wurde das letzte Datum verwendet, zu dem bekannt war, dass der Patient lebend war. Ergebnisse zum Endpunkt OS wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation, SAS3-Auswertungspopulation und die ESMO 2019-Auswertungspopulation dargestellt. OS wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methodik (2-seitiges 95%-KI um den Median, berechnet anhand der Greenwood-Formel) ausgewertet. Die Schätzer zu medianen Follow-up-Zeiten wurden gemäß dem Kaplan-Meier Schätzer des „potential Follow-up“ bestimmt (66). Die Überlebensrate zu 12 Monaten nach Behandlungsbeginn wurde zusammen mit einem 2-seitigem exaktem binomialen 95%-KI berechnet. Die grafische Darstellung für die ePAS2- und SAS3-Auswertungspopulation erfolgte mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.
KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben Quelle: (13)	

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen. ITT: Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Bei dem Endpunkt Mortalität

handelt es sich um einen „harten“ klinischen Endpunkt, der objektiv gemessen werden kann. Daher ist davon auszugehen, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt dennoch hoch ist.

Die Analyse des OS basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Verstorbene Patienten ^a , n (%)	14 (15)
Lebende Patienten ^a , n (%)	79 (85)
Dauer des Gesamtüberlebens^{b,c} (Monate)	
Median	NE
(95%-KI)	(NE; NE)
(Min; Max)	(1,0+; 40,7+)
Überlebensraten^{b,c} (%)	
12 Monate	88
(95%-KI)	(81; 95)
Dauer des Follow-up^b (Monate)	
Median	16,7
(Q1; Q3)	(9,3; 23,0)
a: Status des letzten Kontaktes vor dem Datenschnitt am 30. Juli 2018. b: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. c: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. +: Zensierte Beobachtung; ePAS: Extended Primary Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil Quelle: (61)	

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten noch 79 Patienten (85%), 14 Patienten (15%) waren verstorben. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht (Min; Max: 1,0+; 40,7+ Monate), das mediane Follow-up betrug 16,7 Monate. Die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 88% (95%-KI: 81%; 95%).

In Abbildung 6 ist der Kaplan-Meier-Plot für das OS abgebildet.

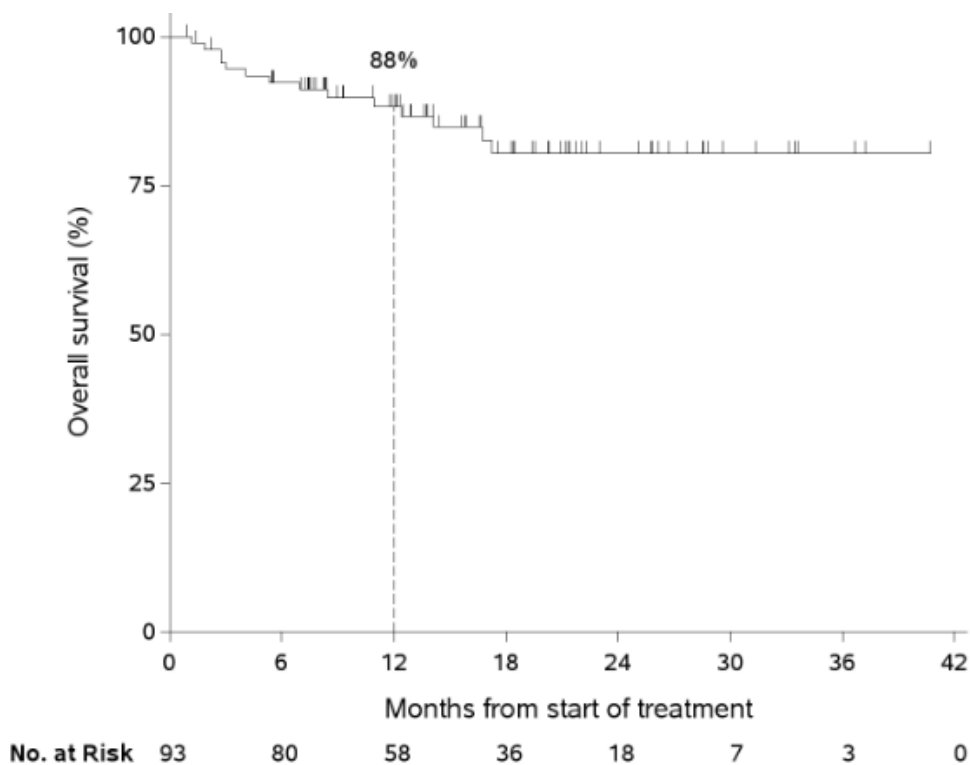


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; OS: Gesamtüberleben

Quelle: (61)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Lebende Patienten ^a , n (%)	9 (100)
Dauer des Gesamtüberlebens^{b,c} (Monate)	
Median	NE
(95%-KI)	(NE; NE)
(Min; Max)	(0,03+; 9,2+)
Überlebensraten^{b,c} (%)	
12 Monate	NE
(95%-KI)	(NE; NE)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Dauer des Follow-up^b (Monate)	
Median (Q1; Q3)	4,6 (3,7; 8,1)
a: Status des letzten Kontaktes vor dem Datenschnitt am 30. Juli 2018. b: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. c: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. +: Zensierte Beobachtung; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; SAS: Supplementary Analysis Set Quelle: (61)	

Für den Endpunkt OS lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Zu diesem Zeitpunkt war kein Patient mit primärem ZNS-Tumor verstorben. Die minimale Dauer des OS betrug 0,03+ Monate, die maximale Dauer des OS betrug 9,2+ Monate. Die mediane Dauer des Follow-up betrug 4,6 Monate.

In Abbildung 7 ist der Kaplan-Meier-Plot für das OS abgebildet.

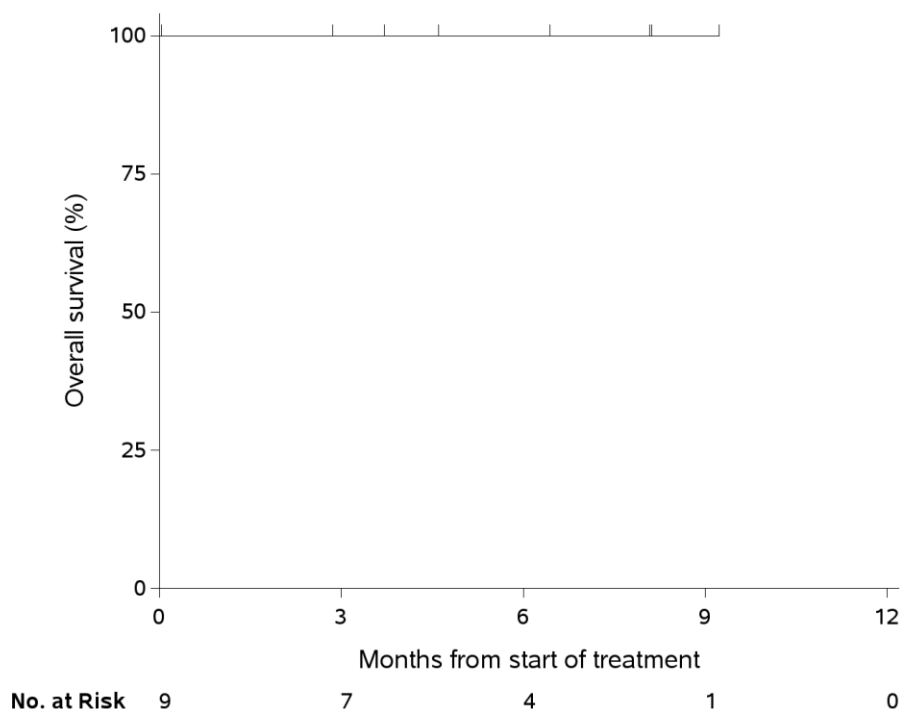


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) bei ZNS-Patienten (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

OS: Gesamtüberleben; SAS: Supplementary Analysis Set

Quelle: (61)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Verstorbene Patienten ^a , n (%)	23 (14)
Lebende Patienten ^a , n (%)	136 (86)
Dauer des Gesamtüberlebens^{b,c} (Monate)	
Median	44,4
(95%-KI)	(36,5; NE)
(Min; Max)	(0,03+; 47,2+)
Überlebensraten^{b,c} (%)	
12 Monate	88
(95%-KI)	(83; 94)
Dauer des Follow-up^b (Monate)	
Median	13,9
(Q1; Q3)	(6,5; 24,9)
a: Status des letzten Kontaktes vor dem Datenschnitt am 19. Februar 2019. b: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. c: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. +: Zensierte Beobachtung; ESMO: European Society for Medical Oncology; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil Quelle: (16)	

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten noch 136 Patienten (86%), 23 Patienten (14%) waren verstorben. Das mediane OS betrug 44,4 Monate (95%-KI: 36,5 Monate; NE), das mediane Follow-up betrug 13,9 Monate. Die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 88% (95%-KI: 83%; 94%).

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

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-53: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>PFS wurde definiert als Anzahl der Monate zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und dem frühesten Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat). Als primäre Analyse der ePAS2-Auswertungspopulation diente die Einschätzung gemäß IRC nach RECIST Version 1.1. Zusätzliche Analysen gemäß Einschätzung des Prüfarztes wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls durchgeführt. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten anhand der RANO-Kriterien durchgeführt. Für die ESMO 2019-Auswertungspopulation wurde die Analyse nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1 dargestellt, da es noch nicht für alle Patienten eine Tumorbewertung durch das IRC gibt.</p> <p>Das PFS wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode (2-seitiges 95%-KI um den Median, berechnet anhand der Greenwood-Formel) ausgewertet. Die PFS-Raten zu 6 und 12 Monaten nach Behandlungsbeginn wurden zusammen mit einem 2-seitigem exaktem binomialem 95%-KI berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.</p>
<p>ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse des PFS für die ePAS2-Auswertungspopulation basierte auf der Einschätzung eines IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Auch für die ESMO 2019-Auswertungspopulation wurde die Analyse nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1 dargestellt. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse des PFS basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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 4-55: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Einschätzung gemäß IRC	
Progressionsstatus^{a,b,c}, n (%)	
Patienten mit Progression	34 (37)
Zensiert	59 (63)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	54 (58)
Chirurgische Resektion des Tumors ohne sCR	3 (3)
Keine auswertbare Krankheitsbewertung nach Baseline	2 (2)
Dauer des progressionsfreien Überlebens, n (%)	
6 Monate oder weniger	31 (33)
>6 bis 12 Monate	26 (28)
>12 bis 18 Monate	15 (16)
>18 bis 24 Monate	10 (11)
>24 Monate	11 (12)
Dauer des progressionsfreien Überlebens^{d,e} (Monate)	
Median	27,4
(95%-KI)	(13,8; NE)
(Min; Max)	(0,03+; 39,7+)
Progressionsfreie Überlebensraten^{d,e} (%)	
6 Monate	77
(95%-KI)	(68; 86)
12 Monate	64
(95%-KI)	(53; 75)
Dauer des Follow-up (Monate)^d	
Median	13,8
(Q1; Q3)	(9,2; 21,7)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Progressionsstatus^{f,c}, n (%)	
Patienten mit Progression	35 (38)
Zensiert	58 (62)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	53 (57)
Chirurgische Resektion des Tumors ohne sCR	4 (4)
Start einer nachfolgenden Krebsbehandlung	1 (1)
Dauer des progressionsfreien Überlebens^{d,e}, n (%)	
6 Monate oder weniger	31 (33)
>6 bis 12 Monate	26 (28)
>12 bis 18 Monate	14 (15)
>18 bis 24 Monate	10 (11)
>24 Monate	12 (13)
Dauer des progressionsfreien Überlebens (Monate)	
Median	28,3
(95%-KI)	(15,2; NE)
(Min; Max)	(0,03+; 39,7+)
Progressionsfreie Überlebensraten^{d,e} (%)	
6 Monate	75
(95%-KI)	(66; 84)
12 Monate	64
(95%-KI)	(53; 74)
Dauer des Follow-up (Monate)^d	
Median	14,6
(Q1; Q3)	(10,7; 20,9)
<p>a: Auswertung basierend auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. b: Progressionsstatus basiert auf radiologischen und klinischen Bewertungen. c: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018). d: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. e: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. f: Auswertung basierend auf Prüfarzt-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (61)</p>	

Das mediane PFS lag gemäß IRC-Einschätzung bei 27,4 Monaten (95%-KI: 13,8 Monate; NE). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 77% (95%-KI: 68%; 86%), zum Zeitpunkt 12 Monate betrug die PFS-Rate 64% (95%-KI: 53%; 75%). Gemäß Prüfarzt-Einschätzung lag das mediane PFS bei 28,3 Monaten (95%-KI: 15,2 Monate; NE), wobei die PFS-Rate zum

Zeitpunkt 6 Monate bei 75% (95%-KI: 66%; 84%) lag. Zum Zeitpunkt 12 Monate betrug die PFS-Rate 64% (95%-KI: 53%; 74%). In Abbildung 8 und Abbildung 9 sind die Kaplan-Meier-Plots für das PFS, basierend auf Einschätzung des IRC und basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt.

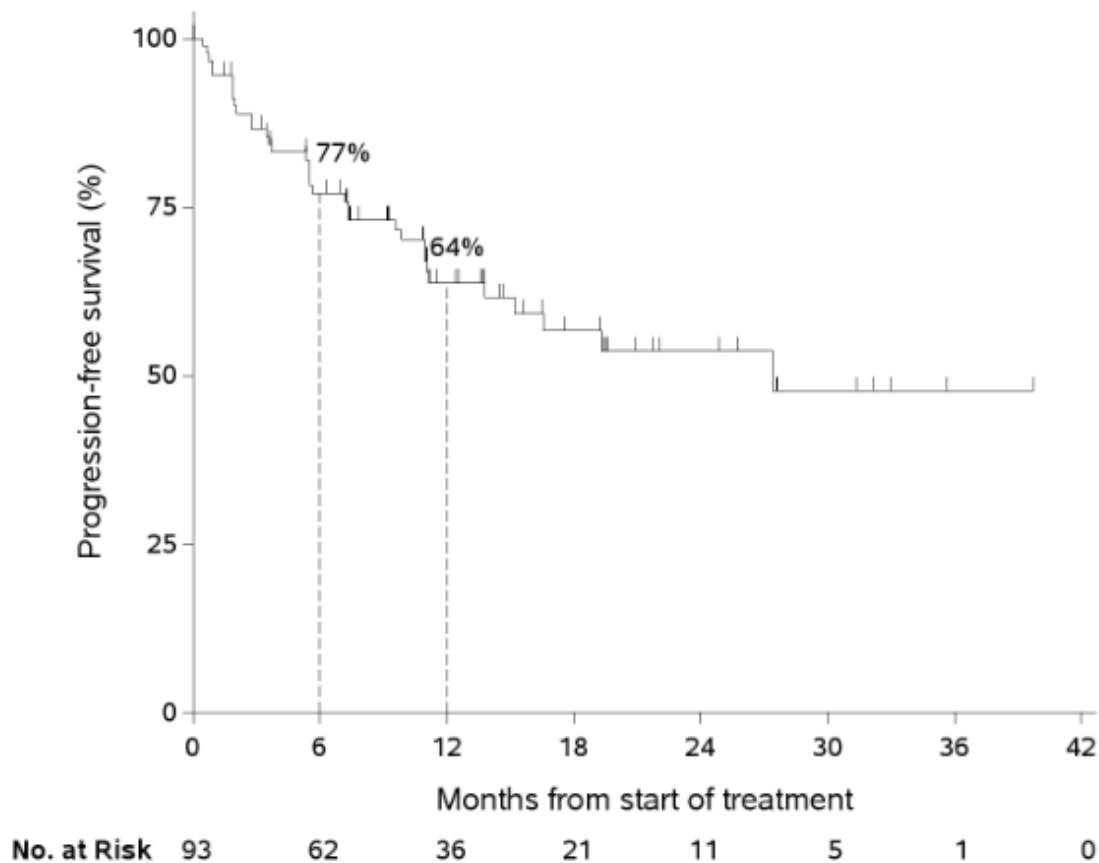


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (61)

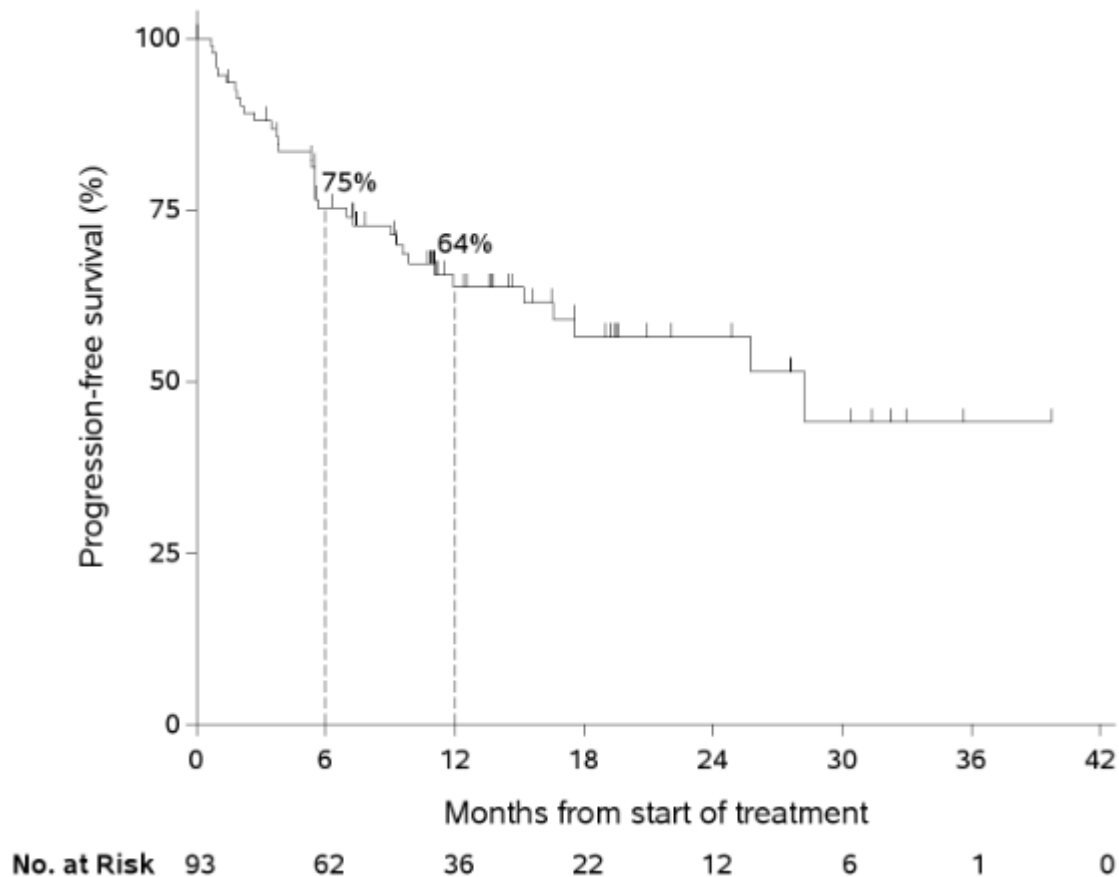


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (61)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Progressionsstatus^{a,b}, n (%)	
Patienten mit Progression	3 (33)
Zensiert	6 (67)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	5 (56)
Keine auswertbare Krankheitsbewertung nach Baseline	1 (11)
Dauer des progressionsfreien Überlebens^c, n (%)	
6 Monate oder weniger	6 (67)
>6 bis 12 Monate	3 (33)
Dauer des progressionsfreien Überlebens^{c,d} (Monate)	
Median	6,3
(95%-KI)	(2,8; NE)
(Min; Max)	(0,03+; 9,2+)
Progressionsfreie Überlebensraten^{c,d} (%)	
6 Monate	71
(95%-KI)	(38; 100)
12 Monate	NE
(95%-KI)	(NE; NE)
Dauer des Follow-up (Monate)^c	
Median	5,5
(Q1; Q3)	(3,7; 7,7)
a: Auswertung basierend auf Prüfarz-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. b: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018). c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set Quelle: (61)	

Für den Endpunkt PFS lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Das mediane PFS lag bei 6,3 Monaten (95%-KI: 2,8 Monate; NE). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 71% (95%-KI: 38%; 100%). In Abbildung 10 ist der Kaplan-Meier-Plot für das PFS, basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt.

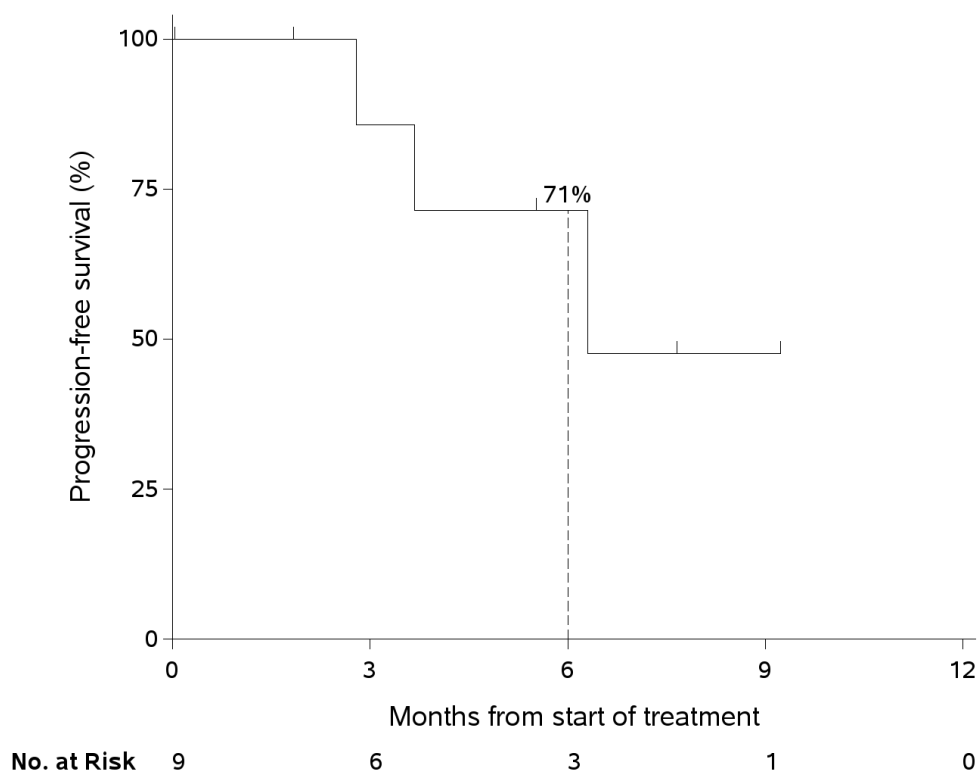


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PFS: Progressionsfreies Überleben; SAS: Supplementary Analysis Set

Quelle: (61)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Progressionsstatus^{a,b}, n (%)	
Patienten mit Progression	47 (30)
Zensiert	112 (70)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	96 (60)
Chirurgische Resektion des Tumors ohne sCR	7 (4)
Beginn einer anschließenden Antikrebs-Behandlung	1 (1)
Keine auswertbare Krankheitsbewertung nach Baseline	8 (5)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Dauer des progressionsfreien Überlebens^c, n (%)	
6 Monate oder weniger	72 (45)
>6 bis 12 Monate	34 (21)
>12 bis 18 Monate	18 (11)
>18 bis 24 Monate	13 (8)
>24 Monate	22 (14)
Dauer des progressionsfreien Überlebens^{c,d} (Monate)	
Median	28,3
(95%-KI)	(22,1; NE)
(Min; Max)	(0,03+; 45,2+)
Progressionsfreie Überlebensraten^{c,d} (%)	
6 Monate	80
(95%-KI)	(73; 87)
12 Monate	67
(95%-KI)	(58, 76)
Dauer des Follow-up (Monate)^c	
Median	11,1
(Q1; Q3)	(5,5; 22,1)
<p>a: Auswertung basierend auf Prüfarzt-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>b: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (19. Februar 2019).</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>ESMO: European Society for Medical Oncology; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response</p> <p>Quelle: (16)</p>	

Das mediane PFS lag gemäß Einschätzung des Prüfarztes bei 28,3 Monaten (95%-KI: 22,1 Monate; NE). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 80% (95%-KI: 73%; 87%), zum Zeitpunkt 12 Monate betrug die PFS-Rate 67% (95%-KI: 58%; 76%). In Abbildung 11 ist der Kaplan-Meier-Plot für das PFS, basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt.

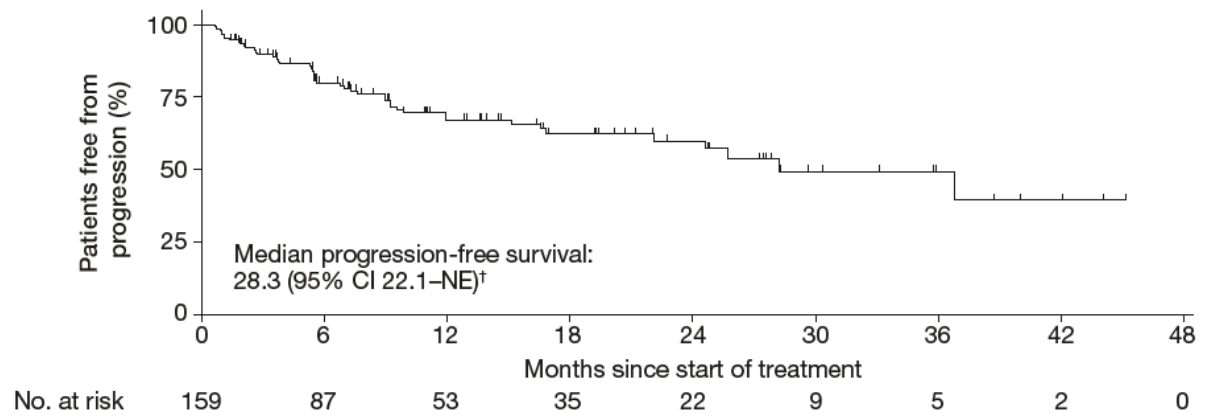


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

†: Medianes Follow-up von 11,1 Monaten

CI: Konfidenzintervall; ESMO: European Society for Medical Oncology; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (67)

4.3.2.3.3.1.2.2 Intraindividueller Vergleich des progressionsfreien Überlebens anhand GMI

Tabelle 4-58: Operationalisierung von intraindividueller Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) anhand GMI - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>Zusätzlich zur Darstellung des PFS wurde ein intraindividueller Vergleich des PFS unter Larotrectinib mit der Zeit zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie durchgeführt. Für die intraindividuellen Vergleiche wurde jeder Patient als seine/ihre eigene Kontrolle verwendet.</p> <p>In die primäre Analyse wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting eingeschlossen. Zur Analyse wurde der GMI herangezogen. Dieser ist definiert als $GMI_{Laro} = PFS_{Laro} / TTP_{-1}$, wobei PFS_{Laro} das PFS unter Larotrectinib angibt und als Zeit von der ersten Dosis Larotrectinib bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression oder Tod berechnet wird. TTP_{-1} gibt die Zeit vom Start bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie an. Da alle untersuchten Patienten Larotrectinib erhielten, wird angenommen, dass alle Patienten eine Progression unter der vorherigen Therapie aufwiesen.</p> <p>Für die Analyse des GMI wurde eine deskriptive Auswertung anhand des Schwellenwerts 1,0 und des Schwellenwerts 1,33 vorgenommen (30), eine zusätzliche Analyse erfolgte für die Schwellenwerte 2 und 5 (für die primäre Analyse und die 2. Sensitivitätsanalyse, jeweils Einschätzung gemäß IRC).</p> <p>Für die primäre Analyse erfolgte eine grafische Darstellung anhand von Kaplan-Meier-Plots inkl. Angabe des HR sowie anhand von Wasserfallplots.</p> <p>Es wurden insgesamt zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für die 1. Sensitivitätsanalyse wurde für alle Patienten die TTP_{-1} berechnet als die Zeit vom Start der letzten anti-Tumorthherapie im metastasierten Setting bis zur Progression oder bis zum Start der Therapie mit Larotrectinib, falls das Progressionsdatum fehlte. Für die 2. Sensitivitätsanalyse wurden alle Patienten mit mindestens einer vorherigen anti-Tumorthherapie eingeschlossen, nicht nur Patienten im metastasierten Setting.</p>
<p>GMI: Growth Modulation Index; HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für intraindividuellen Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) anhand GMI – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja ^b	ja	ja ^c	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>b: Die Analyse basiert auf allen Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie betrachtet.</p> <p>c: Eine unterschiedliche Ersetzung fehlender Werte für die Zeit bis zur Progression unter der Vortherapie wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 1 untersucht.</p> <p>GMI: Growth Modulation Index; ITT: Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben</p>						

Für den intraindividuellen Vergleich wurden für die primäre Analyse alle Patienten, die mindestens eine Vortherapie im metastasierten Setting erhalten haben, herangezogen. Hintergrund für den Einschluss von Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting war, dass dadurch eine homogenere Population in Bezug auf das Setting und die vorherige Behandlung vorliegen sollte. Für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium gibt es je nach Tumorart diverse (zusätzliche) Behandlungsoptionen, teilweise mit kurativer Absicht (z. B. Resektionen). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium betrachtet werden.

Für den intraindividuellen Vergleich musste auf Angaben der TTP unter der Vortherapie zurückgegriffen werden. Diese Daten wurden nicht unter standardisierten Bedingungen innerhalb einer Studie erhoben. Daher wurde in einer weiteren Sensitivitätsanalyse (Sensitivitätsanalyse 1) untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn für alle Patienten, für die kein Datum der Progression vorhanden war, das Startdatum der Therapie mit Larotrectinib herangezogen wurde.

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 4-60 zeigt eine Zusammenfassung des intraindividuellen Vergleichs der Patienten mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. Die teilweise unvollständigen Informationen zur vorherigen Therapie und der hohe Anteil an zensierten Daten stellen bei dieser Analyse Limitationen dar, werden jedoch durch die Sensitivitätsanalysen adressiert.

Für die 53 Patienten, die in die primäre Analyse eingeschlossen wurden, betrug die mittlere Zeit vom Start bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumortherapie (TTP₁) 8,35 Monate (SD: 21,19 Monate) und der Median 3,02 Monate (Spannweite: 0,26 - 151 Monate). Obwohl im Allgemeinen in späteren Linien eher ein kürzeres Ansprechen beobachtet wird, lag das mittlere PFS unter Larotrectinib (nicht basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung) basierend auf der Einschätzung gemäß IRC mit 11,74 Monaten (SD: 9,05 Monate) deutlich über dem der Vortherapie, der Median betrug 11,01 Monate (Spannweite: 0,03 - 39,69 Monate). Für die Einschätzung gemäß Prüfarzt lag das mittlere PFS unter Larotrectinib bei 11,95 Monaten (SD: 9,17 Monate) und das mediane PFS bei 10,94 Monate (Spannweite: 0,03 – 39,69 Monate).

Tabelle 4-60: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	53	53
MW (SD)	6,702 (10,877)	5,999 (9,969)
Median	2,650	2,868
(Min; Max)	(0,01; 48,75)	(0,01; 48,75)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	15 (28,3)	15 (28,3)
≥1	38 (71,7)	38 (71,7)
1 bis <1,33	2 (3,8)	3 (5,7)
≥1,33	36 (67,9)	35 (66,0)
<2	-	21 (39,6)
≥2	-	32 (60,4)
<5	-	37 (69,8)
≥5	-	16 (30,2)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

Bei Verwendung des PFS nach Einschätzung des Prüfarztes lag der mittlere GMI bei 6,702, der mediane GMI lag bei 2,650, was einer mittleren 6,7-fachen bzw. medianen 2,65-fachen Verlängerung des PFS-Intervalls unter Larotrectinib im Vergleich zur vorangegangenen Therapielinie entspricht. Bei Verwendung des PFS nach Einschätzung gemäß IRC lagen der mittlere GMI bei 5,999 und der mediane GMI bei 2,868, was einer mittleren 6-fachen bzw. medianen 2,87-fachen Verlängerung des PFS-Intervalls unter Larotrectinib im Vergleich zur vorangegangenen Therapielinie entspricht. Über 70% der Patienten wiesen einen GMI von ≥ 1 auf, d. h. ein längeres PFS als unter Vortherapie. Bei zwei Drittel der Patienten war das PFS um mehr als 33% verlängert (GMI von $\geq 1,33$). Nach Einschätzung des IRC wiesen 32 Patienten (60,4%) einen GMI ≥ 2 auf, was mindestens einer Verdoppelung entspricht, und 16 Patienten (30,2%) einen GMI ≥ 5 , was mindestens einer Verfünffachung des PFS entspricht.

Insgesamt 32 der 53 Patienten (60,4%) gemäß IRC-Einschätzung bzw. 30 der 53 Patienten (56,6%) gemäß Einschätzung des Prüfarztes waren zum Zeitpunkt der Analyse des PFS zensiert. Das PFS kann für diese zensierten Patienten noch zunehmen. Damit kann auch der GMI noch größer werden, je länger die Patienten beobachtet werden.

In Abbildung 12 und Abbildung 13 sind Wasserfallplots des GMI für die Einschätzung gemäß Prüfarzt und gemäß IRC abgebildet. Da die Mehrzahl der Patienten zensiert wurde, ist eine Unterschätzung des GMI anzunehmen.

Figure 2: Waterfall Plot of Growth Modulation Index (PFS Based on Investigator Assessment)

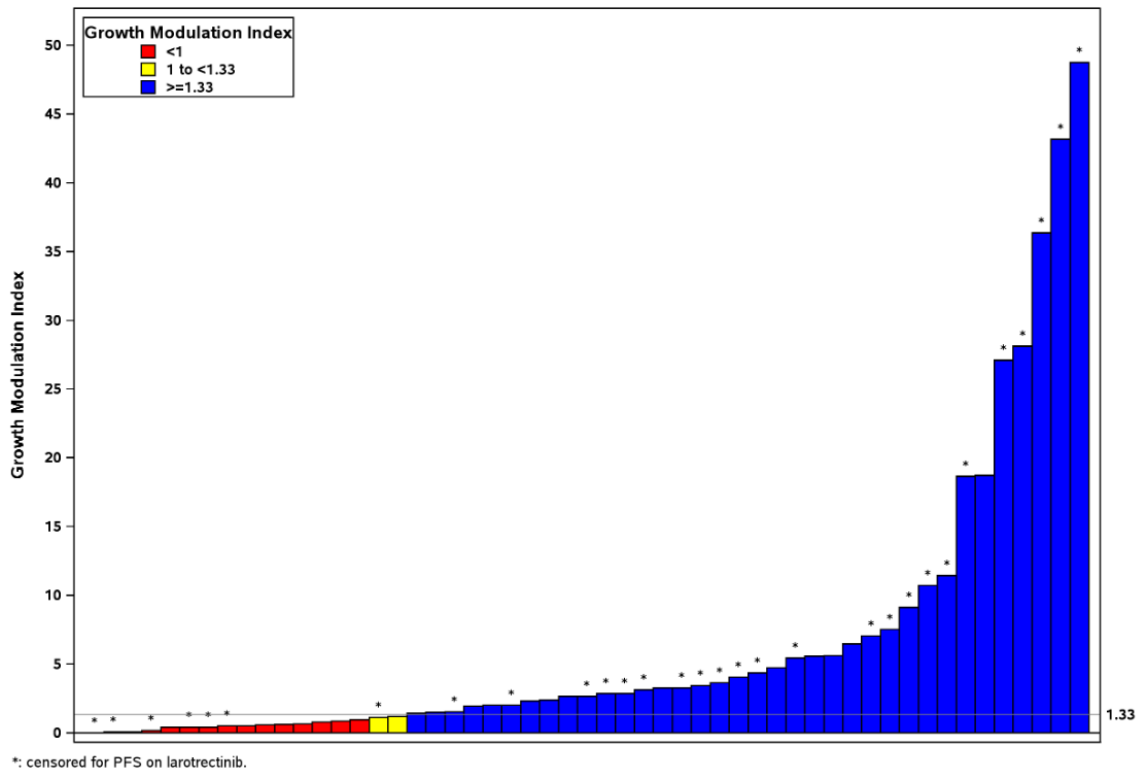


Abbildung 12: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß Prüfarzt) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

* Zensierte Patienten

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (68)

Figure 1: Waterfall Plot of Growth Modulation Index

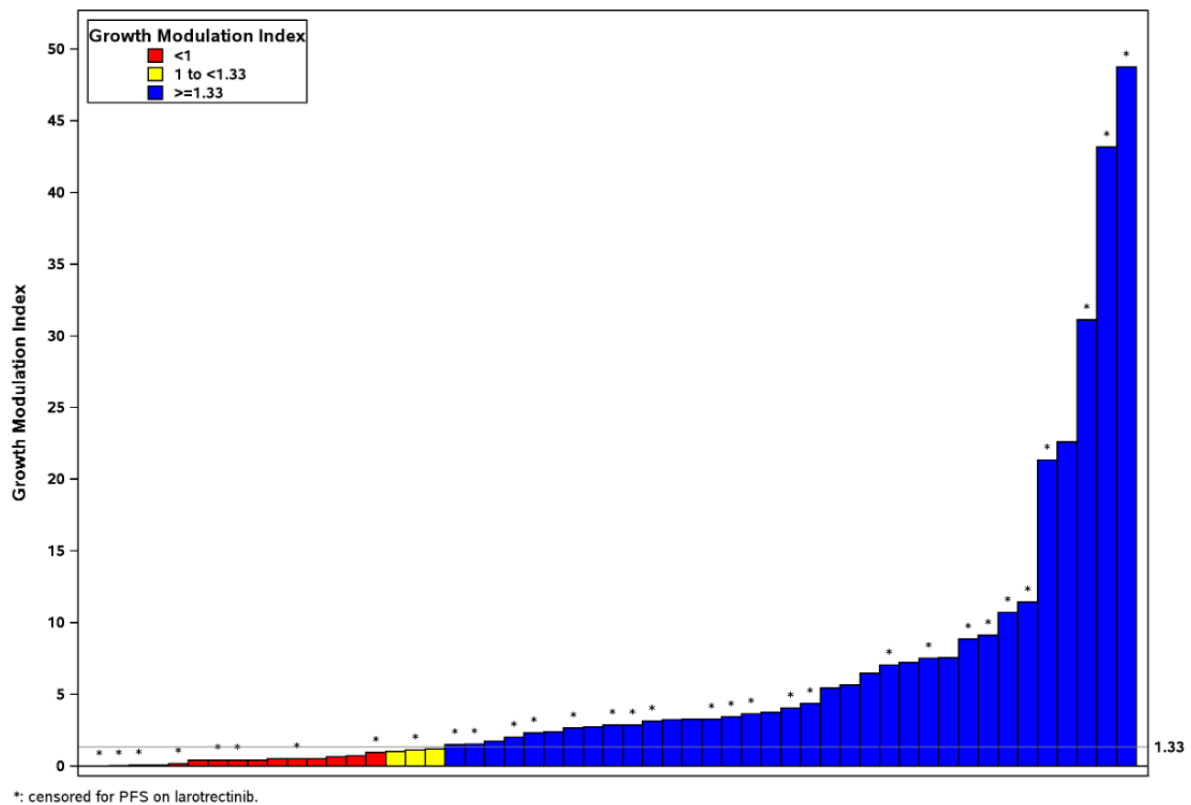


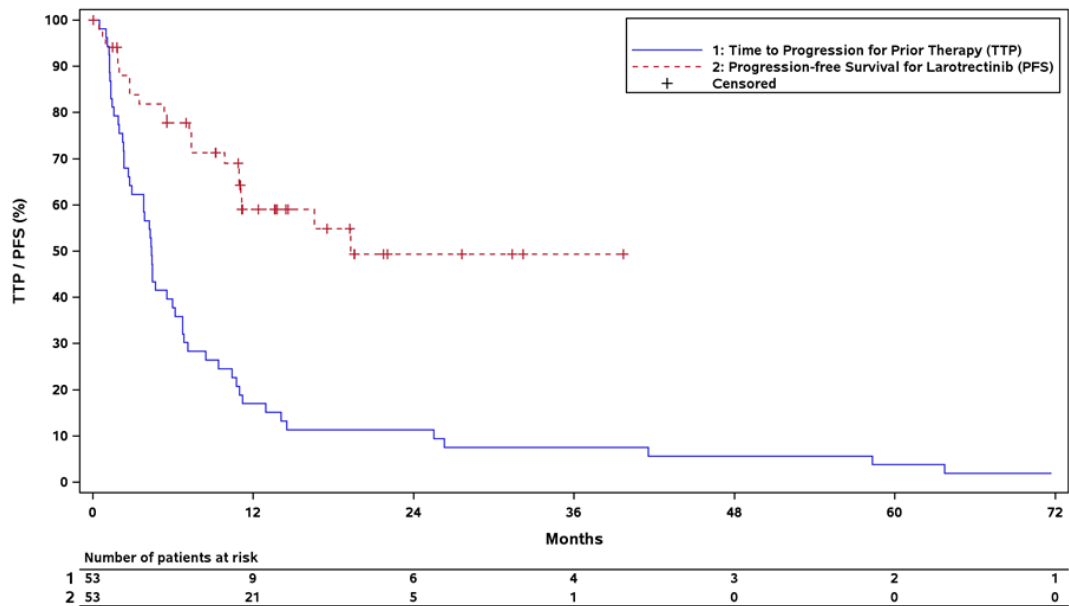
Abbildung 13: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

* Zensierte Patienten

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben; IRC: Independent Review Committee

Quelle: (68)

In Abbildung 14 und Abbildung 15 sind Kaplan-Meier-Plots für den GMI für die Einschätzung gemäß Prüfarzt und gemäß IRC abgebildet. Das HR für die Analyse gemäß Einschätzung des Prüfarztes beträgt 0,317; das HR für die Analyse gemäß Einschätzung des IRC beträgt 0,284, dies bedeutet, dass das Risiko für eine kürzere progressionsfreie Zeit unter Larotrectinib gegenüber der vorherigen Therapie um 68,3% bzw. 71,6% geringer ist. Die Kurven separieren sich sehr schnell und deutlich.



Hazard Ratio (Larotrectinib/Last Prior Therapy): 0.284 (95% CI: 0.169, 0.476).
 TTP on prior therapy is calculated as start of most recent prior therapy in metastatic setting until progression. For patients with no date of progression the start date of Larotrectinib is considered progression.
 One patient had TTP beyond 72 months (151 months).

HR: 0.284

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

CI: Konfidenzintervall; ePAS: Extended Primary Analysis Set; HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression

Quelle: (68)

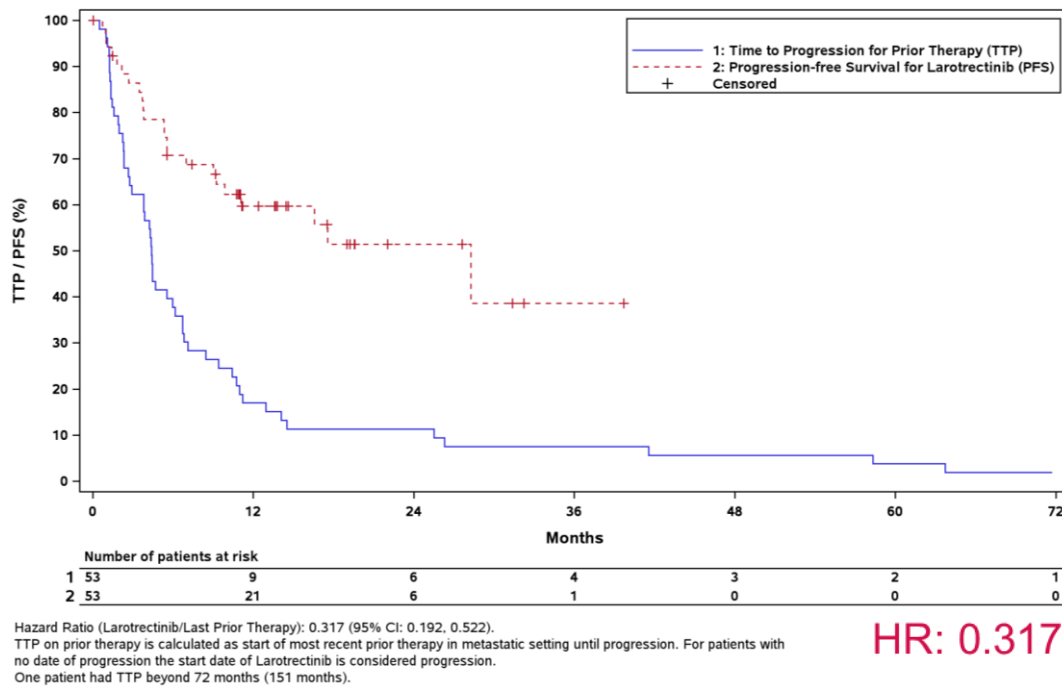


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot des intraindividuellen Vergleichs (Einschätzung gemäß Prüfarzt) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

CI: Konfidenzintervall; ePAS: Extended Primary Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression

Quelle: (68)

Tabelle 4-61: Intraindividuellem Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (1. Sensitivitätsanalyse: Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	53	53
MW (SD)	3,797 (5,653)	3,548 (5,135)
Median	2,000	2,290
(Min; Max)	(0,01; 31,79)	(0,01; 31,79)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	19 (35,8)	19 (35,8)
≥1	34 (64,2)	34 (64,2)
1 bis <1,33	3 (5,7)	4 (7,5)
≥1,33	31 (58,5)	30 (56,6)
Definition der Sensitivitätsanalyse: Die TTP unter der letzten vorherigen Therapie im metastasierten Setting wurde vom Start dieser Therapie bis zur Krankheitsprogression berechnet. Für Patienten, für die kein Datum der Progression vorhanden war, wurde das Startdatum der Therapie mit Larotrectinib herangezogen.		
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TTP: Zeit bis zur Progression		
Quelle: (68)		

In Tabelle 4-61 ist die 1. Sensitivitätsanalyse aufgeführt. Hier wurden wie in der primären Analyse Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting betrachtet. Die TTP unter der Vortherapie wird für die 1. Sensitivitätsanalyse berechnet als die Dauer vom Start der Vortherapie bis zur Progression oder bis zum Start der Therapie mit Larotrectinib, falls das Datum der Progression fehlt. Diese Sensitivitätsanalyse zeigte, dass bei mehr als der Hälfte aller Patienten das PFS um >33% verlängert war.

Tabelle 4-62: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (2. Sensitivitätsanalyse: alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	72	72
MW (SD)	5,420 (8,821)	4,874 (8,186)
Median	2,648	2,680
(Min; Max)	(0,01; 48,75)	(0,01; 48,75)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	19 (26,4)	19 (26,4)
≥1	53 (73,6)	53 (73,6)
1 bis <1,33	4 (5,6)	6 (8,3)
≥1,33	49 (68,1)	47 (65,3)
<2	-	30 (41,7)
≥2	-	42 (58,3)
<5	-	53 (73,6)
≥5	-	19 (26,4)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

In Tabelle 4-62 ist die 2. Sensitivitätsanalyse aufgezeigt, die alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie in die Analyse einschließt, sowohl im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium. Diese Analyse bestätigte die Ergebnisse der Analyse der Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting. Rund zwei Drittel der Patienten wiesen auch in dieser Analyse einen GMI $\geq 1,33$ auf und somit eine Verlängerung des PFS um mehr als 33%. Nach Einschätzung des IRC wiesen 42 Patienten (58,3%) einen GMI ≥ 2 auf, was mindestens einer Verdoppelung entspricht, und 19 Patienten (26,4%) einen GMI ≥ 5 , was mindestens einer Verfünffachung des PFS entspricht.

Zu beachten ist, dass 45 der 72 Patienten (62,5%) gemäß IRC-Einschätzung bzw. 44 der 72 Patienten (61,1%) gemäß Einschätzung des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Analyse des PFS zensiert waren. Das PFS kann für diese zensierten Patienten noch zunehmen. Damit kann auch der GMI noch größer werden, je länger die Patienten beobachtet werden.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität: Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Gesamtansprechrates (ORR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>Die ORR war der primäre Endpunkt der gepoolten Analyse der drei relevanten Studien. Die ORR wurde definiert als die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einem bestätigten CR, sCR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Als primäre Analyse der ePAS2-Auswertungspopulation diente die Einschätzung des IRC mittels RECIST Version 1.1. Zusätzliche Analysen gemäß Prüfarzt-Einschätzung wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls durchgeführt. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten anhand der RANO-Kriterien durchgeführt. Für die ESMO 2019-Auswertungspopulation wurde die Analyse nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1 dargestellt, da es noch nicht für alle Patienten eine Tumorbewertung durch das IRC gibt.</p> <p>Ein dokumentiertes Ansprechen musste im Abstand von mindestens 28 Tagen nach dem ersten Ansprechen durch einen zweiten Scan bestätigt werden.</p> <p>Ansprechrates wurden deskriptiv durch Anzahl an Patienten und Prozentangabe zusammengefasst. Punktschätzer wurden durch ein 2-seitiges exaktes binomiales 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt.</p>
<p>CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrates; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechrates (ORR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; ORR: Gesamtansprechrates</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse des ORR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung eines IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Auch für die ESMO 2019-Auswertungspopulation erfolgte die Erhebung der ORR standardisiert durch die Einschätzung der Prüfarztes basierend auf den RECIST-Kriterien Version 1.1. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse des ORR basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (ORR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Anzahl auswertbarer Patienten	93
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%)	67 (72)
(95%-KI) ^b (%)	(62; 81)
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf Bewertung des Prüfarztes	
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%)	74 (80)
(95%-KI) ^b (%)	(70; 87)
a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig. b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt. CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrates; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (61)	

Unter der Behandlung mit Larotrectinib zeigte sich bei Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation eine ORR von 72% (95%-KI: 62%; 81%) gemäß Einschätzung des IRC, definiert als CR, PR oder sCR. Die ORR basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestätigt das Ergebnis basierend auf IRC-Einschätzung (Tabelle 4-66). Gemäß Prüfarzt-Einschätzung lag die ORR bei 80% (95%-KI: 70%; 87%).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Konkordanz zwischen IRC-Einschätzung und Einschätzung des Prüfarztes - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	IRC-Einschätzung		
	Responder (bestätigtes CR/sCR/PR)	Non-Responder	Total
Einschätzung des Prüfarztes			
Responder (bestätigtes CR/sCR/PR)	66	8	74
Non-Responder	1	18	19
Total	67	26	93

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	IRC-Einschätzung		
	Responder (bestätigtes CR/sCR/PR)	Non-Responder	Total
Übereinstimmungs- bzw. nicht-Übereinstimmungsrate, n (%)			
Übereinstimmung zwischen IRC und Prüfarzt	84 (90,3)		
CR/sCR/PR gemäß Prüfarzt und Non-Responder gemäß IRC	8 (8,6)		
CR/sCR/PR gemäß IRC und Non-Responder gemäß Prüfarzt	1 (1,1)		
Auswertung des Ansprechens basierend auf RECIST Version 1.1. CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (61)			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (ORR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Anzahl auswertbarer Patienten	9	14 ^a
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf Bewertung des Prüfarztes		
CR+sCR+PR, n (%)	1 ^b (11)	5 ^c (36)
(95%-KI) ^d (%)	(0; 48)	(13; 65)
<p>a: Die Krankheitsbewertung nach Baseline wurde bei vier Patienten noch nicht durchgeführt. Alle vier Patienten sind weiterhin in der Studie.</p> <p>b: Bestätigtes Ansprechen: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>c: Inkl. ausstehender Bestätigung des Ansprechens.</p> <p>d: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrates; PR: Partielles Ansprechen; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (16, 61)</p>		

Die ORR, definiert als bestätigtes CR, PR oder sCR gemäß Einschätzung des Prüfarztes, lag für Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 bei 11% (95%-KI: 0%; 48%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die ORR auf 36% (95%-KI: 13%; 65%).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (ORR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Anzahl auswertbarer Patienten ^a	153
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf Bewertung des Prüfarztes	
CR+sCR+PR (bestätigt oder unbestätigt), n (%)	121 (79)
(95%-KI) ^b (%)	(72; 85)
a: Patienten, die die Studie fortsetzen und keine Krankheitsbewertung nach Baseline haben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt. CR: Vollständiges Ansprechen; ESMO: European Society for Medical Oncology; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrates; PR: Partielles Ansprechen; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (16)	

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation betrug die ORR basierend auf der Bewertung des Prüfarztes 79% (95%-KI: 72%; 85%). Damit bestätigen diese Ergebnisse die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation, in der die ORR 80% betrug (siehe Tabelle 4-65).

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen (TTR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<p>Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003</p>	<p>Die TTR wurde definiert als Anzahl an Wochen zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem welches zuerst auftrat), das nachfolgend bestätigt wurde. Ein Ansprechen (CR oder PR) musste im Abstand von mindestens 28 Tagen nach dem ersten dokumentierten Ansprechen durch einen zweiten Scan bestätigt werden.</p> <p>Die primäre Analyse der ePAS2-Auswertungspopulation basierte auf der Einschätzung des IRC mittels RECIST Version 1.1. Zusätzliche Analysen gemäß Prüfarzt-Einschätzung wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls durchgeführt. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten mittels RANO-Kriterien durchgeführt.</p> <p>Die TTR wurde deskriptiv analysiert mittels Angabe von Median, Quartilen (Q1; Q3), minimalem und maximalem Wert. Zusätzlich wurde die TTR zu bestimmten Zeitpunkten ausgewertet und dabei die Anzahl und der Anteil an Patienten deskriptiv angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte mittels einer Kaplan-Meier-Kurve sowie anhand von Schwimmerplots.</p>
<p>CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse der TTR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung eines IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse der TTR basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (TTR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Einschätzung gemäß IRC	
Anzahl Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Gesamtansprechen (BOR) ^a	67
Zeit bis zum Ansprechen^b (Monate)	
Median	1,81
(Q1; Q3)	(1,71; 1,94)
(Min; Max)	(0,95; 14,55)
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	
≤2 Monate	55 (82)
>2-4 Monate	7 (10)
>4-6 Monate	3 (4)
>6-9 Monate	1 (1)
>9 Monate	1 (1)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Anzahl Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen ^c	74
Zeit bis zum Ansprechen^b (Monate)	
Median	1,81
(Q1; Q3)	(1,68; 1,94)
(Min; Max)	(0,89; 6,05)
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	
≤2 Monate	60 (81)
>2-4 Monate	10 (14)
>4-6 Monate	3 (4)
>6-9 Monate	1 (1)
<p>a: Auswertung basierend auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen</p> <p>b: Die TTR ist definiert als die Anzahl an Monaten zwischen der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten objektiven Ansprechens (CR, sCR oder PR, je nachdem welches zuerst auftrat), das nachfolgend bestätigt wurde.</p> <p>c: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Surgical Complete Response; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Die mediane TTR betrug 1,81 Monate (Q1; Q3: 1,71; 1,94 Monate). Bei 82% der Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen wurde dieses spätestens nach 2 Monaten beobachtet. Dieses schnelle Ansprechen ermöglicht eine frühe Einschätzung, ob die Therapie für den Patienten wirksam ist oder nicht. Die Analyse gemäß Prüfarzt-Einschätzung bestätigt die Ergebnisse der Einschätzung gemäß IRC. In Abbildung 16 und Abbildung 17 sind die Kaplan-Meier-Plots für die TTR, basierend auf IRC-Einschätzung und basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt. Abbildung 18 zeigt einen Schwimmerplot für die TTR und Behandlungsdauer.

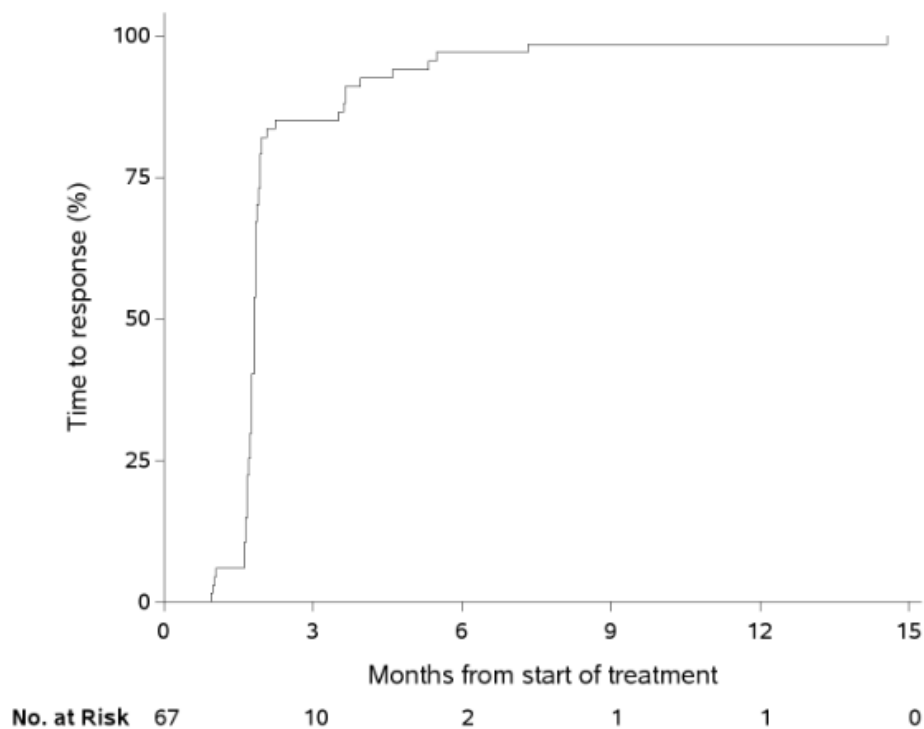


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Quelle: (61)

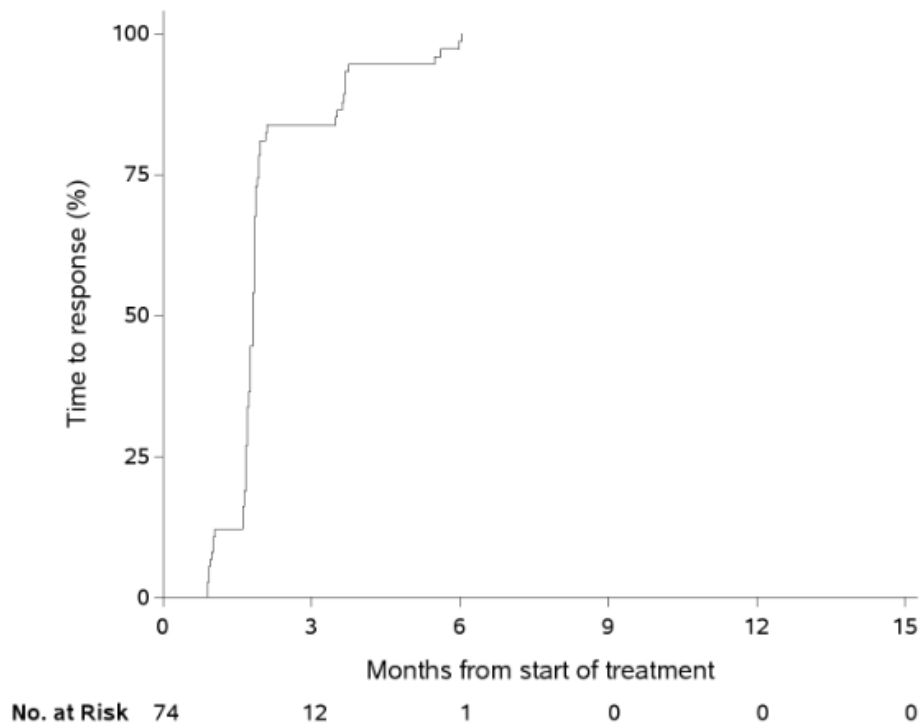


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Quelle: (61)

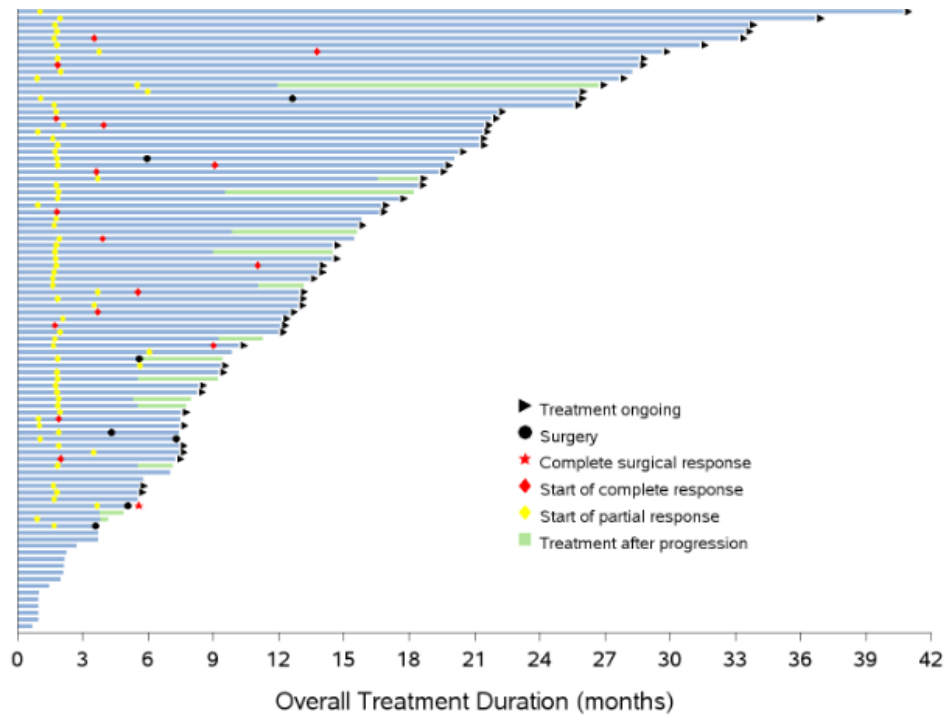


Abbildung 18: Schwimmerplot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Behandlungsdauer (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Quelle: (61)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Anzahl Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen ^a	1
Zeit bis zum Ansprechen^b (Monate)	
Median	1,68
(Q1; Q3)	(1,68; 1,68)
(Min; Max)	(1,68; 1,68)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	
≤2 Monate	1 (100)
<p>BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen</p> <p>a: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>b: Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Anzahl an Monaten zwischen der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten objektiven Ansprechens (CR, sCR oder PR, je nachdem welches zuerst auftrat), das nachfolgend bestätigt wurde.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; PR: Partielles Ansprechen; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; TTR: Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Für den Endpunkt TTR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Für den Patienten mit primärem ZNS-Tumor, der ein Ansprechen unter Larotrectinib erreichte, lag die TTR bei 1,68 Monaten.

In Abbildung 19 ist der Kaplan-Meier-Plot für die TTR, basierend auf Einschätzung des Prüfarztes, dargestellt. Abbildung 20 zeigt einen Schwimmerplot für die TTR und Behandlungsdauer.

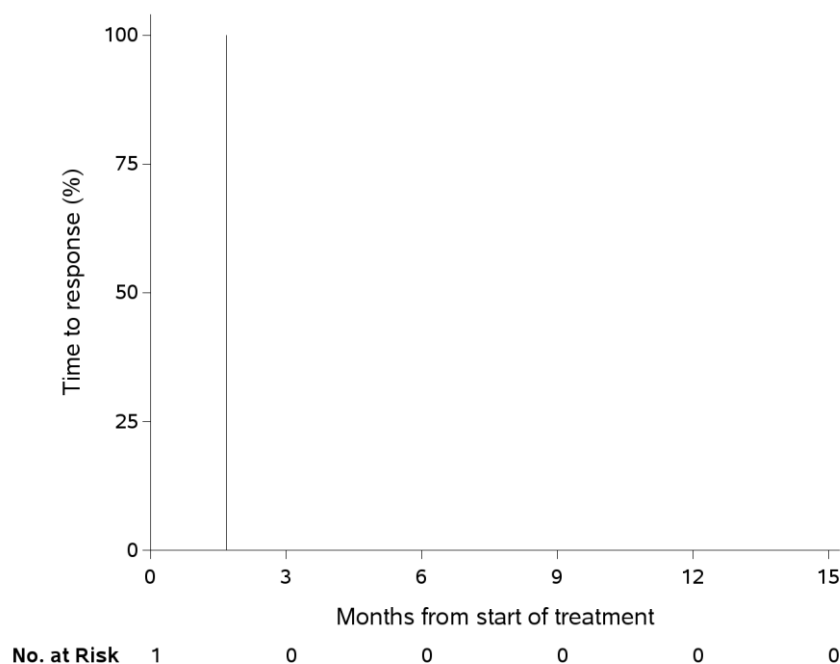


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bei ZNS-Patienten basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SAS: Supplementary Analysis Set; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (61)

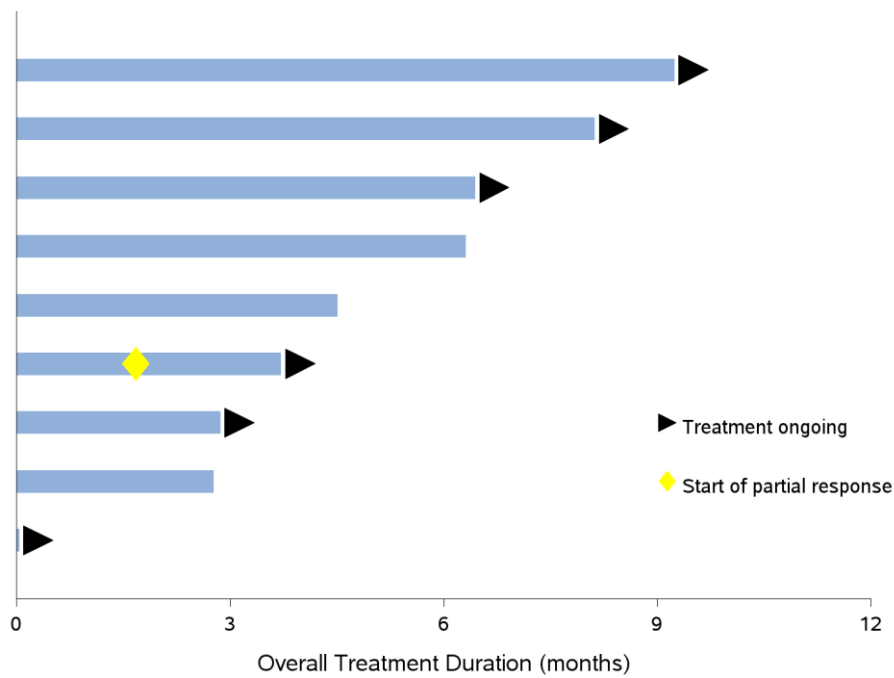


Abbildung 20: Schwimmerplot für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Behandlungsdauer bei ZNS-Patienten (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SAS: Supplementary Analysis Set; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (61)

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität: Dauer des Gesamtansprechens – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Dauer des Gesamtansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>Die DOR wurde für Patienten mit CR oder PR ausgewertet. Die DOR war definiert als Anzahl der Monate zwischen dem Beginn eines CR oder PR (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat), das im späteren Verlauf bestätigt wurde, und dem frühesten Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat). Ein Ansprechen (CR oder PR) musste im Abstand von mindestens 28 Tagen nach dem ersten dokumentierten Ansprechen durch einen zweiten Scan bestätigt werden. Die primäre Analyse der DOR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung des IRC mittels RECIST Version 1.1. Zusätzliche Analysen gemäß Prüfarzt-Einschätzung wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls durchgeführt. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten mittels RANO-Kriterien durchgeführt. Für die ESMO 2019-Auswertungspopulation wurde die Analyse nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1 dargestellt, da es noch nicht für alle Patienten eine Tumorbewertung durch das IRC gibt.</p> <p>DOR wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode (2-seitiges 95%-KI um den Median, berechnet anhand der Greenwood-Formel) zusammengefasst. Die Schätzer zu medianen Follow-up-Zeiten wurden gemäß dem Kaplan-Meier-Schätzer des „potential Follow-up“ bestimmt (66). Der Anteil an Patienten mit anhaltendem Gesamtansprechen jeweils 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn wurde zusammen mit einem 2-seitigem exaktem binomialen 95%-KI berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p>
<p>CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ITT: Intention to Treat</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse der DOR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung eines IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Auch für die ESMO 2019-Auswertungspopulation erfolgte die Erhebung der DOR standardisiert durch die Einschätzung der Prüfarzte basierend auf den RECIST-Kriterien Version 1.1. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse des DOR basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13). In die Analyse des DOR wurden alle Patienten mit CR oder PR als BOR eingeschlossen.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Einschätzung gemäß IRC	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{a,b} (bestätigt)	67
Status des Ansprechens^{b,c}, n (%)	
Krankheitsprogression	17 (25)
Zensiert	50 (75)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	47 (70)
Chirurgische Resektion des Tumors ohne sCR	3 (4)
Dauer des Gesamtansprechens, n (%)	
≤6 Monate	19 (28)
>6 bis 12 Monate	20 (30)
>12 bis 18 Monate	16 (24)
>18 bis 24 Monate	5 (7)
>24 Monate	7 (10)
Dauer des Gesamtansprechens^{d,e} (Monate)	
Median	NE
(95%-KI)	(17,3; NE)
(Min; Max)	(1,6+; 38,7+)
Dauer des Follow-up^d (Monate)	
Median	12,7
(Q1; Q3)	(7,4; 20,3)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{d,e}	
6 Monate	88
(95%-KI)	(80; 96)
12 Monate	75
(95%-KI)	(63; 87)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^f (bestätigt)	74

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Status des Ansprechens^b, n (%)	
Krankheitsprogression	18 (24)
Zensiert	56 (76)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	52 (70)
Chirurgische Resektion des Tumors ohne sCR	4 (5)
Dauer des Gesamtansprechens^{d,e}, n (%)	
≤6 Monate	21 (28)
>6 bis 12 Monate	20 (27)
>12 bis 18 Monate	19 (26)
>18 bis 24 Monate	5 (7)
>24 Monate	9 (12)
Dauer des Gesamtansprechens^d (Monate)	
Median	NE
(95%-KI)	(19,8; NE)
(Min; Max)	(1,6+; 38,7)
Dauer des Follow-up^d (Monate)	
Median	12,9
(Q1; Q3)	(7,4; 20,3)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{d,e}	
6 Monate	90
(95%-KI)	(83; 97)
12 Monate	79
(95%-KI)	(69; 89)
<p>a: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>b: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>c: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>d: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>f: Auswertung basiert auf Prüfarzt-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>+: Zensierte Beobachtung; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; Q1; Q3: Oberes/ Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Die mediane DOR gemäß IRC-Einschätzung wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (95%-KI: 17,3 Monate; NE). Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Dauer des Follow-up 12,7 Monate (Q1; Q3: 7,4; 20,3 Monate). 75% der Patienten wurden zensiert. Zum Zeitpunkt 6 Monate betrug die DOR-Rate 88%, zum Zeitpunkt 12 Monate betrug sie 75%. In Abbildung 21 und Abbildung 22 sind die Kaplan-Meier-Plots für die DOR, basierend auf IRC-Einschätzung und basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt.

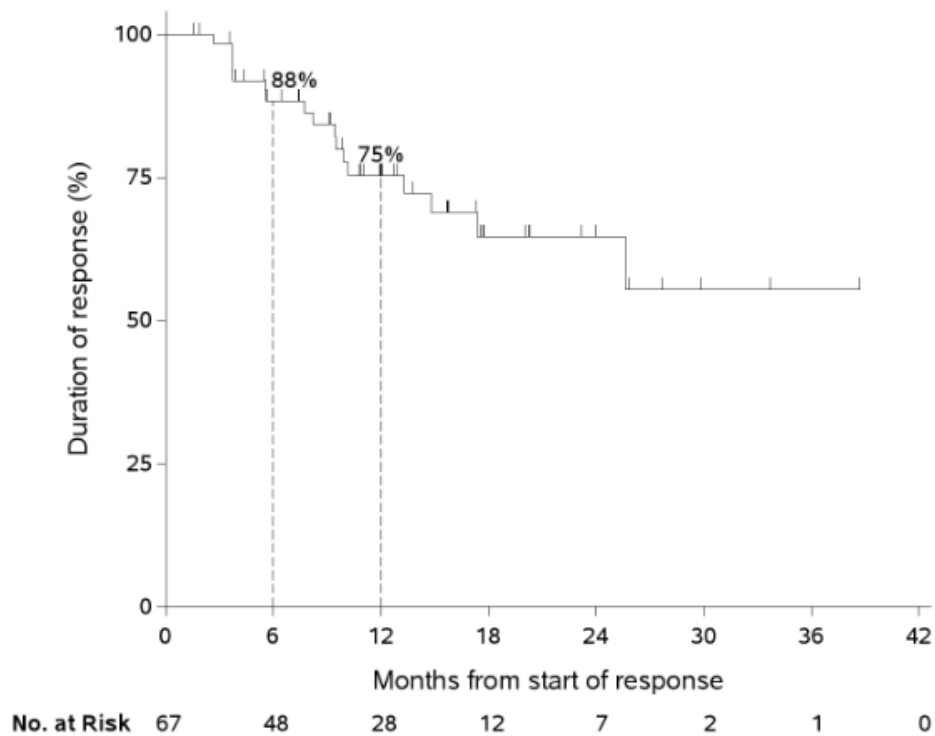


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee

Quelle: (61)

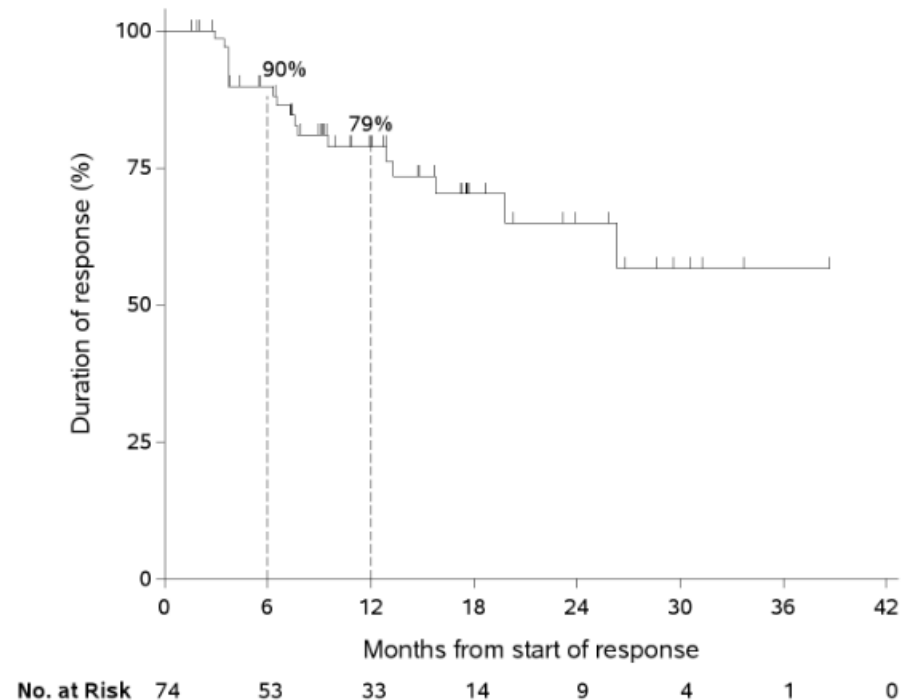


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ePAS: Extended Primary Analysis Set

Quelle: (61)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Einschätzung gemäß Prüfarzt		
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR, sCR oder PR ^a (bestätigt)	1	3
Status des Ansprechens^{b,c}, n (%)		
Zensiert	1 (100)	2 (67)
Krankheitsprogression	0 (0)	1 (33)
Grund für Zensierung, n (%)		
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	1 (100)	2 (67)
Dauer des Gesamtansprechens^{d,e}, n (%)		
≤6 Monate	1 (100)	3 (100)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Dauer des Gesamtansprechens^d (Monate)		
Median (95%-KI) (Min; Max)	NE (NE; NE) (2,0+; 2,0+)	NE (3,8; NE) (2,6+; 5,5+)
Dauer des Follow-up^d (Monate)		
Median (Q1; Q3)	2,0 (2,0; 2,0)	5,5 (2,6; 5,5)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{d,e}		
6 Monate (95%-KI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
12 Monate (95%-KI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
<p>a: Auswertung basiert auf Prüfarzt-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. Patienten mit unbestätigtem CR nach PR gelten als bestätigte Responder und werden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>b: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>c: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts.</p> <p>d: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>+: Zensierte Beobachtung; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; Q1; Q3: Oberes/ Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (16, 61)</p>		

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juli 2018 wurde der Patient mit primärem ZNS-Tumor und einem Ansprechen auf Larotrectinib zensiert. Die DOR für diesen Patienten beträgt mindestens 2 Monate. In Abbildung 23 ist der Kaplan-Meier-Plot für die DOR, basierend auf Einschätzung des Prüfarztes, dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Februar 2019 gingen drei Patienten in die Analyse ein, zwei dieser Patienten lebten zum Datenschnitt noch ohne dokumentierte Krankheitsprogression. Die DOR lag bei diesen drei Patienten zwischen 2,6 und 5,5 Monaten.

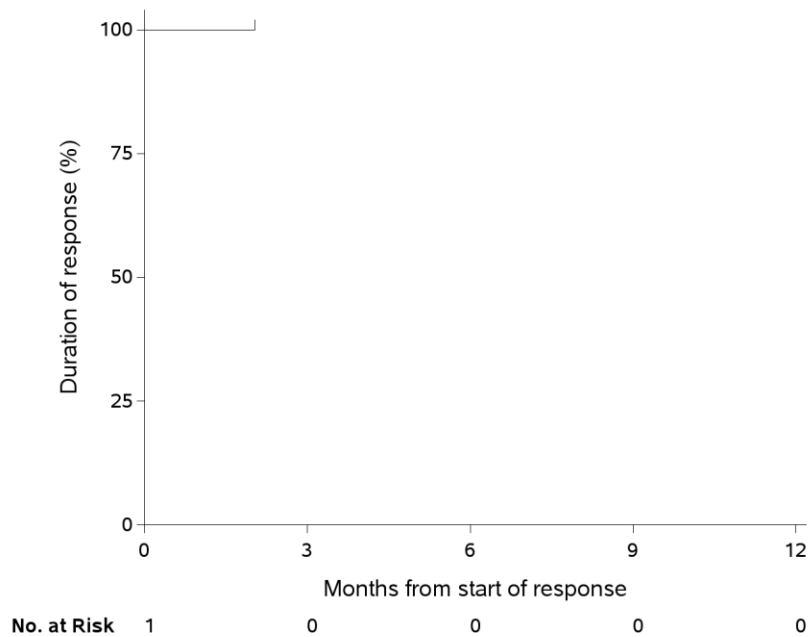


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

DOR: Dauer des Gesamtansprechens; SAS: Supplementary Analysis Set; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (61)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR, sCR oder PR ^a (bestätigt)	108
Status des Ansprechens^b, n (%)	
Zensiert	83 (77)
Krankheitsprogression	25 (23)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne dokumentierte Krankheitsprogression	77 (71)
Chirurgische Resektion des Tumors ohne sCR	6 (6)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Dauer des Gesamtansprechens, n (%)	
≤6 Monate	35 (32)
>6 bis 12 Monate	25 (23)
>12 bis 18 Monate	19 (18)
>18 bis 24 Monate	13 (12)
>24 Monate	16 (15)
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} (Monate)	
Median	35,2
(95%-KI)	(22,8; NE)
(Min; Max)	(1,6+; 44,2+)
Dauer des Follow-up^c (Monate)	
Median	12,9
(Q1; Q3)	(5,7; 23,1)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d}	
6 Monate	90
(95%-KI)	(84; 96)
12 Monate	80
(95%-KI)	(71; 89)
<p>a: Auswertung basiert auf Prüfarzt-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. Patienten mit unbestätigtem CR nach PR gelten als bestätigte Responder und werden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>b: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (19. Februar 2019).</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>+: Zensierte Beobachtung; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ESMO: European Society for Medical Oncology; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; Q1; Q3: Oberes/ Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response</p> <p>Quelle: (16)</p>	

Die ESMO 2019-Auswertung von 159 Patienten bestätigt die DOR von Larotrectinib, wie sie in der ePAS2-Auswertungspopulation gemessen wurde: In der ESMO 2019-Auswertungspopulation betrug die mediane DOR knapp drei Jahre (35,2 Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 90%, zu 12 Monaten betrug sie 80%. In Abbildung 24 ist der Kaplan-Meier-Plot für die DOR, basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt.

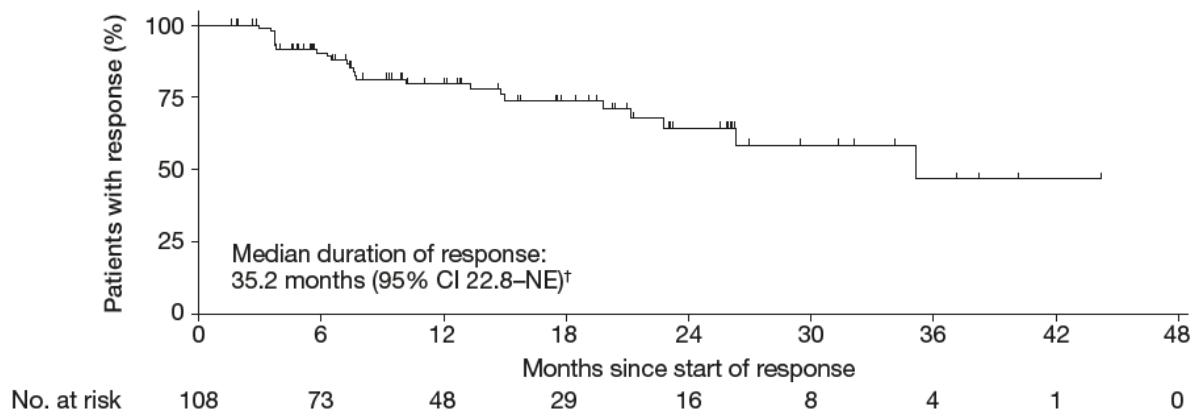


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

†: Medianes Follow-up von 12,9 Monaten

CI: Konfidenzintervall; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ESMO: European Society for Medical Oncology; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar

Quelle: (67)

4.3.2.3.1.6 Morbidität: Bestes Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von bestes Gesamtansprechen (BOR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<p>Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003</p>	<p>Das BOR wurde definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten, das zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und dem Datum des dokumentierten Progresses oder dem Datum der nachfolgenden Therapie oder krebsbezogenen Operation auftrat (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat). Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterzogen und keine funktionsfähigen Tumorzellen und negative Resektionsränder im postoperativen Pathologiebericht aufwiesen, wurden als sCR eingestuft.</p> <p>Das beste Gesamtansprechen (CR, sCR, PR, Stable Disease oder PD) wurde deskriptiv analysiert. Die Anzahl an Patienten und der prozentuale Anteil in jeder Kategorie wurden dargestellt. Eine grafische Darstellung erfolgte durch Wasserfallplots der besten Veränderung der Tumorgroße. Ein Ansprechen (CR oder PR) musste durch eine erneute Bewertung bestätigt werden, die im Abstand von mindestens 28 Tagen nach der ursprünglichen Bewertung durchgeführt werden musste.</p> <p>Wenn Stable Disease als bestes Ansprechen vermutet wurde, so musste auch hier ein Mindestintervall von 6 Wochen (42 Tagen) ab Beginn der Studienbehandlung eingehalten werden. Wenn dieses Mindestintervall nicht eingehalten werden konnte, so wurde das beste Ansprechen des Patienten von den nachfolgenden Messungen bestimmt.</p> <p>Die primäre Analyse des BOR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung des IRC mittels RECIST Version 1.1. Zusätzliche Analysen gemäß Prüfarzt-Einschätzung wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls durchgeführt. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten mittels RANO-Kriterien durchgeführt. Für die ESMO 2019-Auswertungspopulation wurde die Analyse nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1 dargestellt, da es noch nicht für alle Patienten eine Tumorbewertung durch das IRC gibt.</p>
<p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; IRC: Independent Review Committee; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für bestes Gesamtansprechen (BOR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; ITT: Intention to Treat</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse des BOR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung eines IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Auch für die ESMO 2019-Auswertungspopulation erfolgte die Erhebung des BOR standardisiert durch die Einschätzung der Prüfarzte basierend auf den RECIST-Kriterien Version 1.1. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse des BOR basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Anzahl auswertbarer Patienten	93
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	15 (16)
Surgical Complete Response (sCR)	1 (1)
Partielles Ansprechen (PR)	51 (55)
Stable Disease	14 (15)
Progression (PD)	9 (10)
Nicht auswertbar (NE)	3 (3)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf Bewertung des Prüfarztes, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	16 (17)
Surgical Complete Response (sCR)	1 (1)
Partielles Ansprechen (PR)	57 (61)
Stable Disease	10 (11)
Progression (PD)	8 (9)
Nicht auswertbar (NE)	1 (1)
a: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (61)	

Gemäß Einschätzung des IRC wiesen 16% der Patienten ein CR auf, ein Patient (1%) wies ein sCR auf, 55% der Patienten wiesen ein PR auf, 15% der Patienten eine Stable Disease, 10% eine PD und für 3% der Patienten war das BOR nicht auswertbar. Die Einschätzung gemäß Prüfarzt bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse gemäß IRC-Einschätzung. In Abbildung 25 und Abbildung 26 sind Wasserfallplots für die beste Veränderung in der Tumorgöße eines jeden Patienten gemäß Einschätzung des IRC und gemäß Prüfarzt-Einschätzung dargestellt. Die Tumorgöße nahm im Median um 66% ab (1).

Für einige der Patienten, die nach der formalen Definition kein Ansprechen zeigten, lagen zusätzliche Informationen vor. Zwei Patienten wiesen eine Tumorreduktion von 29% bzw. 27% auf, die jedoch knapp unterhalb der Schranke für PR (30%) gemäß IRC-Einschätzung lag. Gemäß Einschätzung des Prüfarztes erreichten sie jedoch ein PR. Ein Patient erreichte kein objektives Ansprechen. Allerdings erreichten im Rahmen von Single Patient Protocols vier Patienten mit derselben Primärdiagnose ein PR gemäß Einschätzung des Prüfarztes (zwei bestätigte PR, zwei noch ausstehende Bestätigungen). Ein weiterer Patient ohne objektives

Ansprechen, der nicht TRK negativ mittels IHC war, wies noch weitere onkogene Treiber auf. Es besteht die Möglichkeit, dass die *NTRK*-Genfusion nicht die einzig auslösende Ursache für die Tumorentstehung war. Andere molekulare Veränderungen wurden auch bei zwei weiteren Patienten berichtet; eine erworbene Resistenzmutation bei vorheriger TRK-Behandlung und eine reziproke Fusion (69).

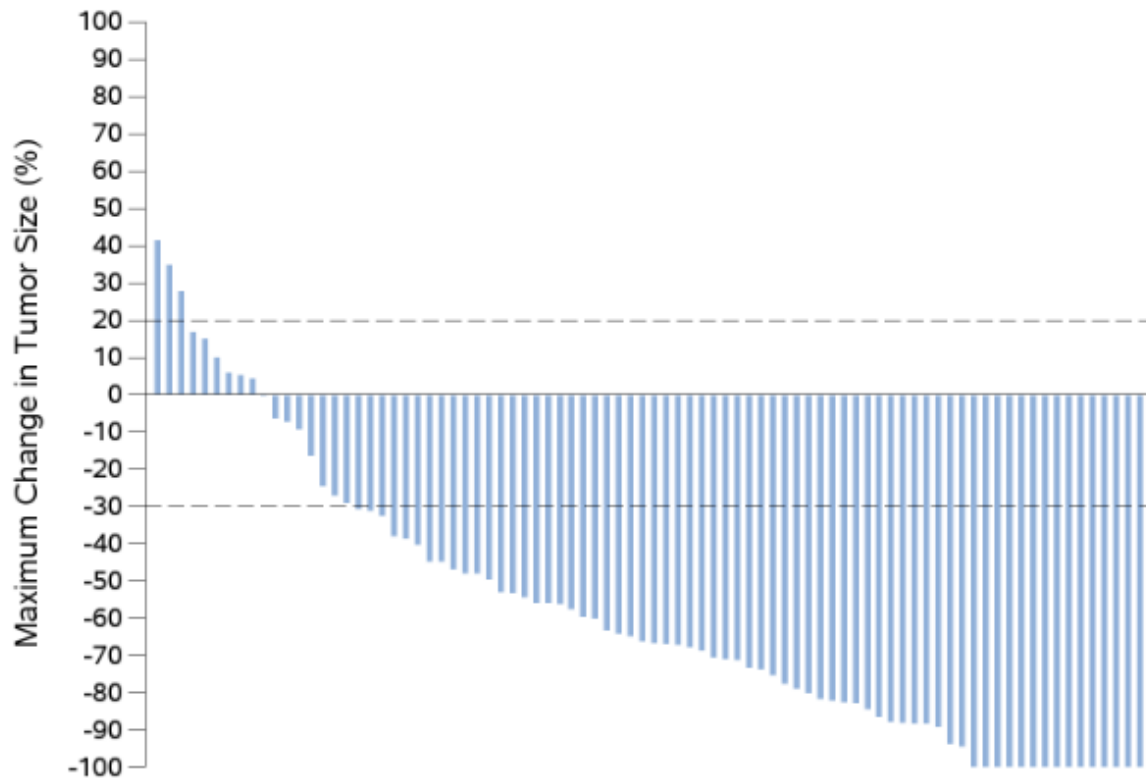


Abbildung 25: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgroße basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee

Quelle: (61)

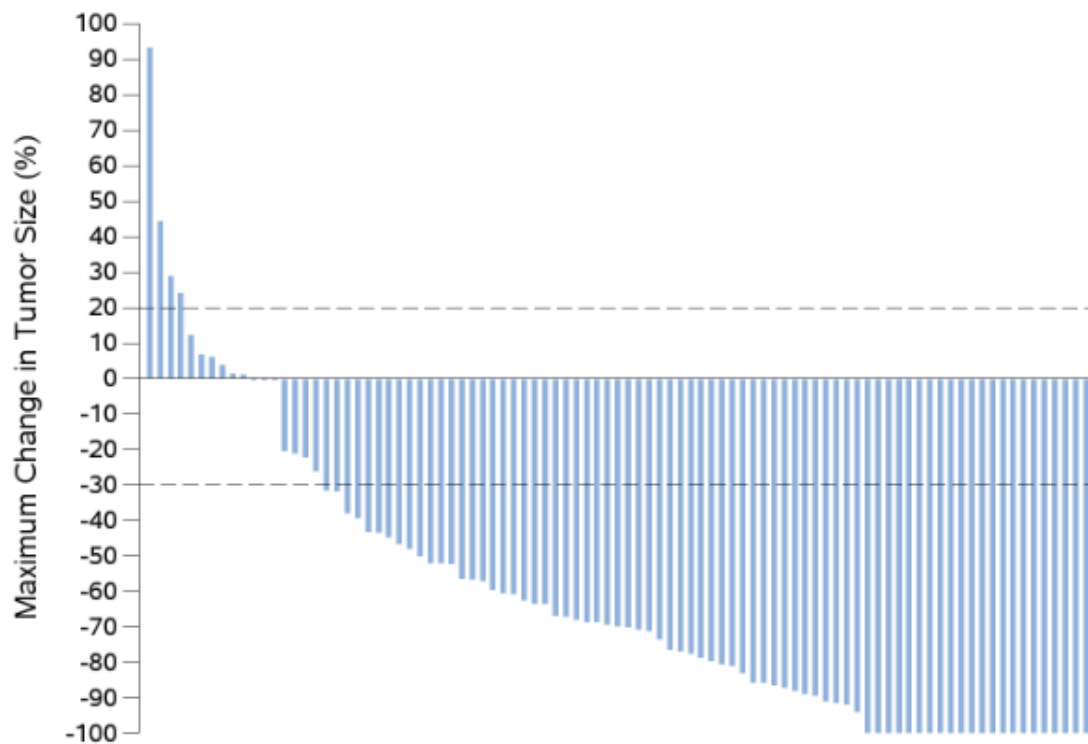


Abbildung 26: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der TumorgroÙe basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set

Quelle: (61)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf Bewertung des Prüfarztes, n (5)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0 (0)	2 (11) ^b
Partielles Ansprechen (PR)	1 (11)	3 (17) ^c
Stable Disease	7 (78)	9 (50)
Nicht auswertbar (NE)	1 (11)	4 (22) ^d
a: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen. b: Bestätigung ausstehend c: Bestätigt d: Patienten sind weiterhin in der Studie, Krankheitsbewertung nach Baseline wurde noch nicht durchgeführt. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (16, 61)		

Gemäß Einschätzung des Prüfarztes wies zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 ein Patient (11%) ein PR auf, sieben Patienten (78%) wiesen eine Stable Disease auf und für einen Patienten (11%) war das beste Gesamtansprechen nicht auswertbar. In Abbildung 27 ist ein Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße gemäß Einschätzung des Prüfarztes dargestellt. Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 wiesen zwei Patienten (11%) ein CR als bestes Ansprechen auf, wobei die Bestätigung des Ansprechens noch ausstand. Drei Patienten (17%) wiesen ein bestätigtes PR auf, neun Patienten (50%) wiesen eine Stable Disease auf. Bei vier Patienten (22%) war das BOR nicht auswertbar, da die Patienten weiterhin in der Studie waren und noch keine Krankheitsbewertung nach Baseline durchgeführt wurde. In Abbildung 28 ist ein Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße gemäß Einschätzung des Prüfarztes und ein Schwimmerplot für die Behandlungsdauer dargestellt. In Abbildung 29 ist der Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße gemäß Einschätzung des Prüfarztes und der Schwimmerplot für die Behandlungsdauer nach Primärdiagnose dargestellt.

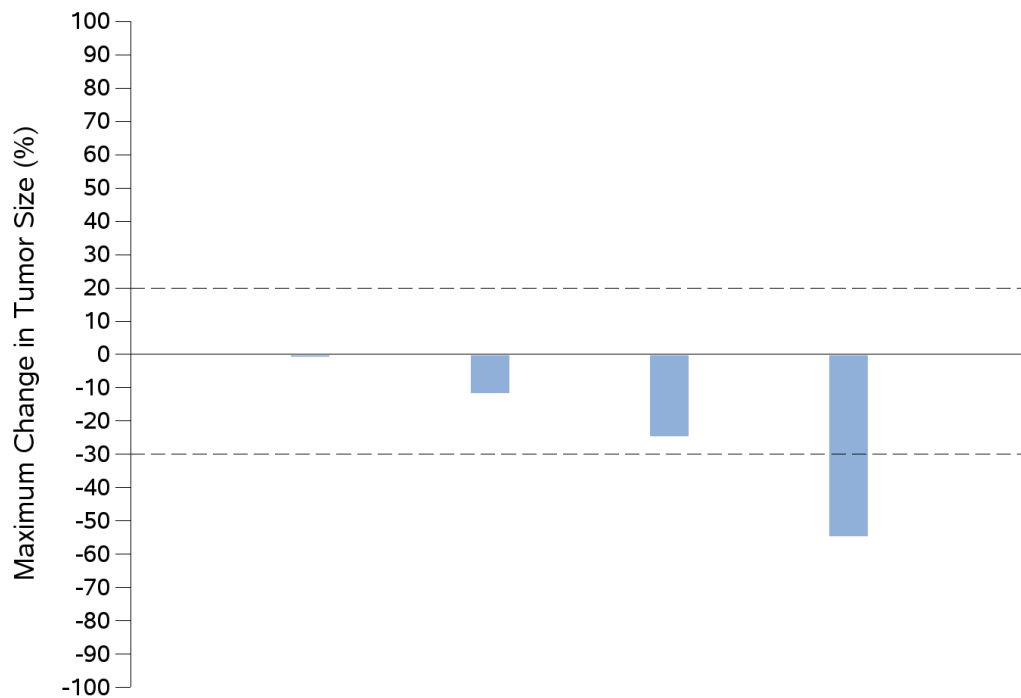


Abbildung 27: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SAS: Supplementary Analysis Set

Quelle: (61)

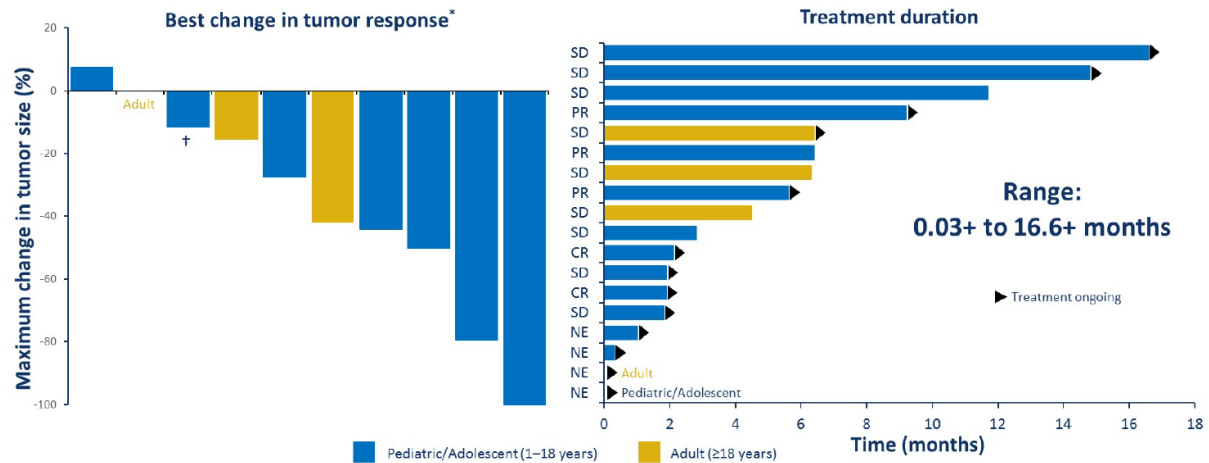


Abbildung 28: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgroße bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes und Schwimmerplot der Behandlungsdauer nach Alter (SAS3, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

* Tumorbewertung bei Patienten mit messbarer Erkrankung (anhand RANO-Kriterien) und vorhandener Tumorbewertung zum Datenschnitt; † Tumorbewertung basierend auf RECIST-Kriterien 1.1

CR: Vollständiges Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; SD: Stable Disease; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (70)

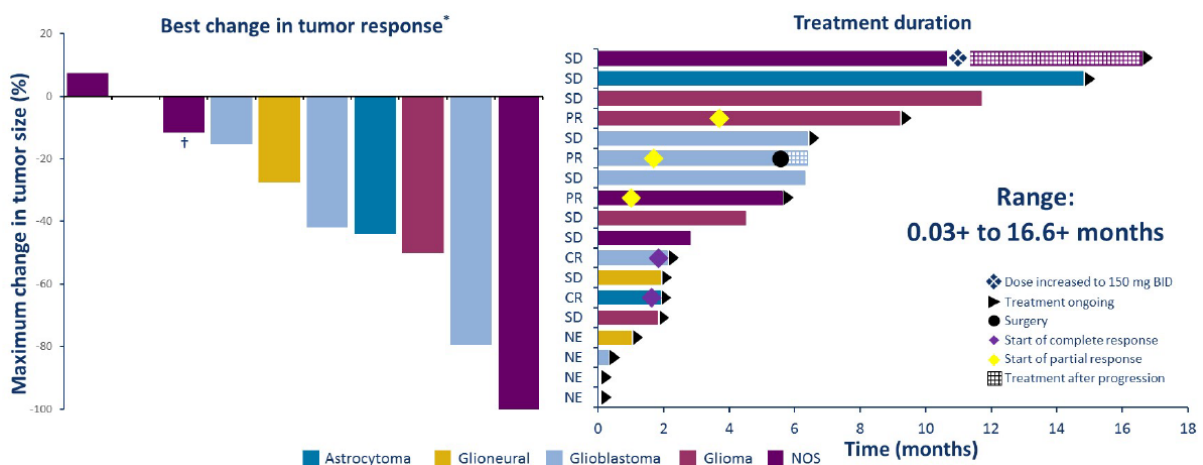


Abbildung 29: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgroße bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes und Schwimmerplot der Behandlungsdauer nach Primärdiagnose (SAS3, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

* Tumorbewertung bei Patienten mit messbarer Erkrankung anhand RANO-Kriterien; † Tumorbewertung basierend auf RECIST-Kriterien 1.1

CR: Vollständiges Ansprechen; NE: Nicht auswertbar; NOS: Not otherwise specified; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; SD: Stable Disease; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (70)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ESMO 2019 (19. Februar 2019) (N=159)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf Bewertung des Prüfarztes, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR), bestätigt	19 (12)
Vollständiges Ansprechen (CR), ausstehende Bestätigung	2 (1)
Surgical Complete Response (sCR)	3 (2)
Partielles Ansprechen (PR), bestätigt	84 (53)
Partielles Ansprechen (PR), ausstehende Bestätigung	13 (8)
Stable Disease	19 (12)
Progression (PD)	9 (6)
Nicht auswertbar (NE)	6 (4)
Nicht bestimmt	4 (3)
<p>a: BOR wurde klassifiziert basierend auf Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ESMO: European Society for Medical Oncology; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response Quelle: (16)</p>	

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation wiesen 12% der Patienten ein bestätigtes CR als BOR auf, zusätzlich stand bei zwei Patienten (1%) die Bestätigung des CR zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch aus. Drei Patienten (2%) wiesen ein sCR auf. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53%) wiesen ein bestätigtes PR auf, zusätzlich war bei 13 Patienten (8%) die Bestätigung des PR noch ausstehend. 12% der Patienten wiesen eine Stable Disease auf, 6% eine PD und 6% der Patienten waren nicht auswertbar oder nicht bestimmbar. Damit bestätigen die Ergebnisse zum Endpunkt BOR im Wesentlichen die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation. In Abbildung 30 ist ein Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgröße eines jeden Patienten gemäß Einschätzung des Prüfarztes nach Primärdiagnose dargestellt.

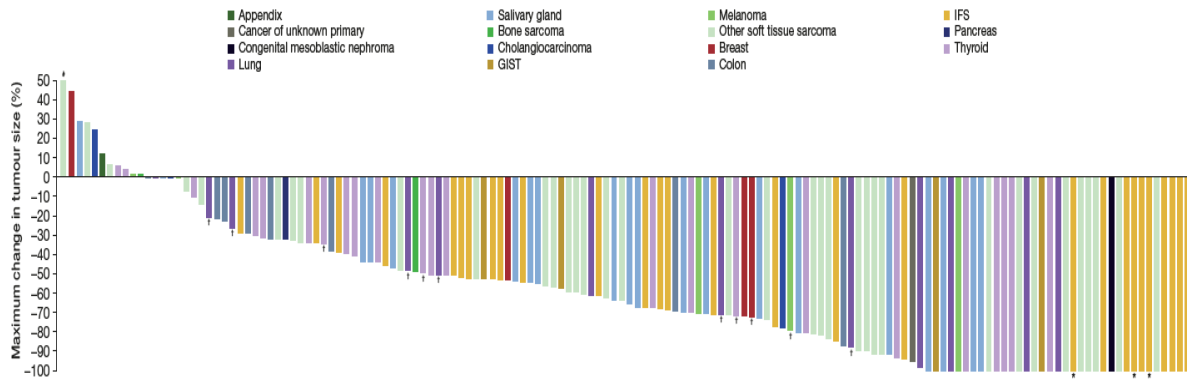


Abbildung 30: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße nach Primärdiagnose basierend auf basierend auf Prüfarzt-Einschätzung (ESMO 2019, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Vier Patienten, die vor der ersten Tumorbewertung eine klinische Verschlechterung aufwiesen und sechs Patienten, die aufgrund einer unzureichenden Therapiedauer nicht auswertbar waren, wurden ausgeschlossen. *Patienten mit pathologischem CR; #Beste Veränderung der Tumorgöße +93.2%; †Patienten mit Hirnmetastasen

CR: Vollständiges Ansprechen; ESMO: European Society for Medical Oncology; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (71)

4.3.2.3.3.1.7 Morbidität: Zeit bis zum besten Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>Die TTBR wurde definiert als Anzahl an Wochen zwischen dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten CR (falls das beste Ansprechen des Patienten CR war) oder PR (falls das beste Ansprechen des Patienten PR war), das nachfolgend bestätigt wurde. Ein Ansprechen (CR oder PR) musste im Abstand von mindestens 28 Tagen nach dem ersten dokumentierten Ansprechen durch einen zweiten Scan bestätigt werden. Die primäre Analyse der TTBR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung des IRC mittels RECIST Version 1.1. Zusätzliche Analysen gemäß Prüfarzt-Einschätzung wurden für die ePAS2-Auswertungspopulation ebenfalls durchgeführt. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten mittels RANO-Kriterien durchgeführt.</p> <p>Die TTBR wurde deskriptiv analysiert mittels Angabe von Median, Quartilen (Q1; Q3), minimalem und maximalem Wert. Zusätzlich wurde die TTBR zu bestimmten Zeitpunkten ausgewertet und dabei die Anzahl und der Anteil an Patienten deskriptiv angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p>
<p>CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen;</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse der TTBR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung eines IRC gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse der TTR basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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 4-85: Ergebnisse für Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Einschätzung gemäß IRC	
Anzahl Patienten mit CR, sCR oder PR als BOR (bestätigt) ^a	67
Zeit bis zum besten Ansprechen^b (Monate)	
Median	1,84
(Q1; Q3)	(1,74; 2,23)
(Min; Max)	(0,95; 16,46)
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	
≤2 Monate	49 (73)
>2-4 Monate	5 (7)
>4-6 Monate	4 (6)
>6-9 Monate	3 (4)
>9 Monate	6 (9)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Anzahl Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen ^c	74
Zeit bis zum besten Ansprechen^b (Monate)	
Median	1,84
(Q1; Q3)	(1,71; 3,48)
(Min; Max)	(0,89; 13,77)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	
≤2 Monate	54 (73)
>2-4 Monate	9 (12)
>4-6 Monate	5 (7)
>6-9 Monate	2 (3)
>9 Monate	4 (5)
<p>a: Auswertung basierend auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen</p> <p>b: Die TTBR ist definiert als die Anzahl an Monaten zwischen der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten CR oder sCR (falls das beste Ansprechen des Patienten CR oder sCR war) oder PR (falls das beste Ansprechen des Patienten PR war), das nachfolgend bestätigt wurde.</p> <p>c: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Die mediane TTBR betrug 1,84 Monate (Q1; Q3: 1,74; 2,23 Monate). 73% der Patienten mit CR, sCR oder PR als BOR sprachen spätestens nach 2 Monaten an. Die Einschätzung gemäß Prüfarzt bestätigt die Ergebnisse gemäß IRC-Einschätzung. In Abbildung 31 und Abbildung 32 sind die Kaplan-Meier-Plots für die TTBR, basierend auf IRC-Einschätzung und basierend auf Prüfarzt-Einschätzung, dargestellt.

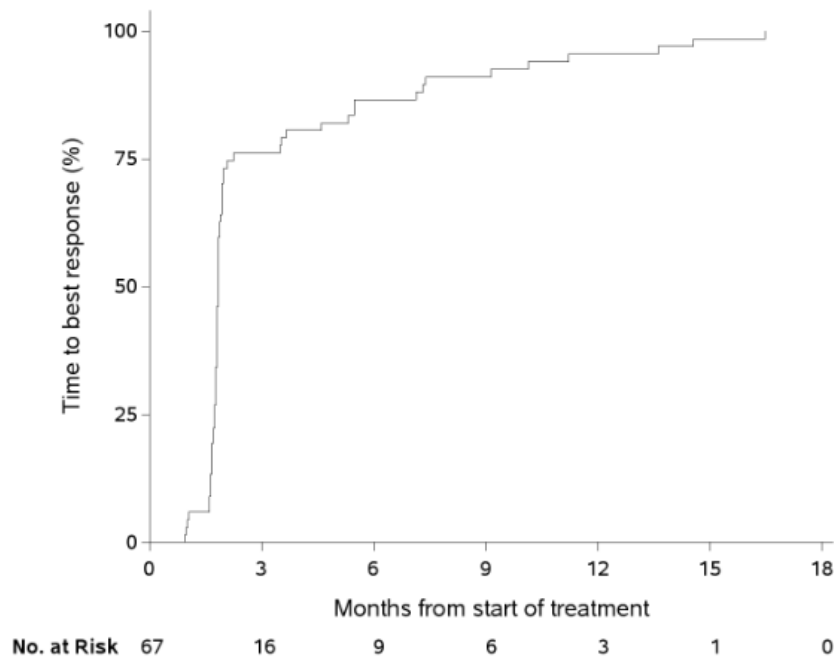


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen
Quelle: (61)

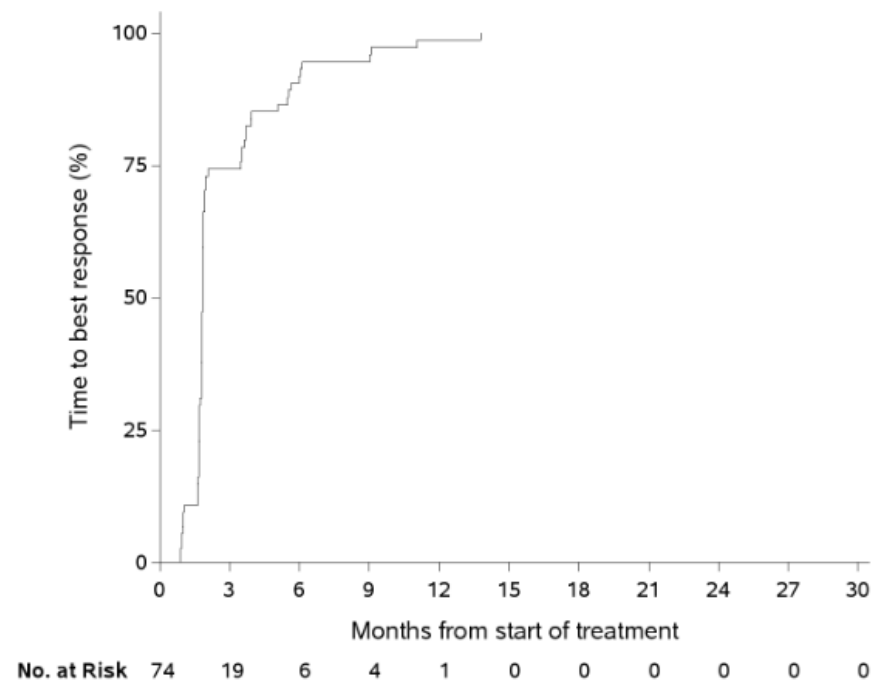


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen
Quelle: (61)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)
Einschätzung gemäß Prüfarzt	
Anzahl Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen ^a	1
Zeit bis zum Ansprechen^b (Monate)	
Median	1,68
(Q1; Q3)	(1,68; 1,68)
(Min; Max)	(1,68; 1,68)
Zeit bis zum Ansprechen, n (%)	
≤2 Monate	1 (100)
<p>a: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>b: Die TTBR ist definiert als die Anzahl an Monaten zwischen der ersten Dosis Larotrectinib und des ersten dokumentierten CR oder sCR (falls das beste Ansprechen des Patienten CR oder sCR war) oder PR (falls das beste Ansprechen des Patienten PR war), das nachfolgend bestätigt wurde.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen; Max: Maximum; Min: Minimum; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Für den Endpunkt TTBR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Zu diesem Zeitpunkt wies der Patient mit primärem ZNS-Tumor und PR als bestes Ansprechen eine TTBR von 1,68 Monaten auf. In Abbildung 33 ist der Kaplan-Meier-Plot für die TTBR, basierend auf Einschätzung des Prüfarztes, dargestellt.

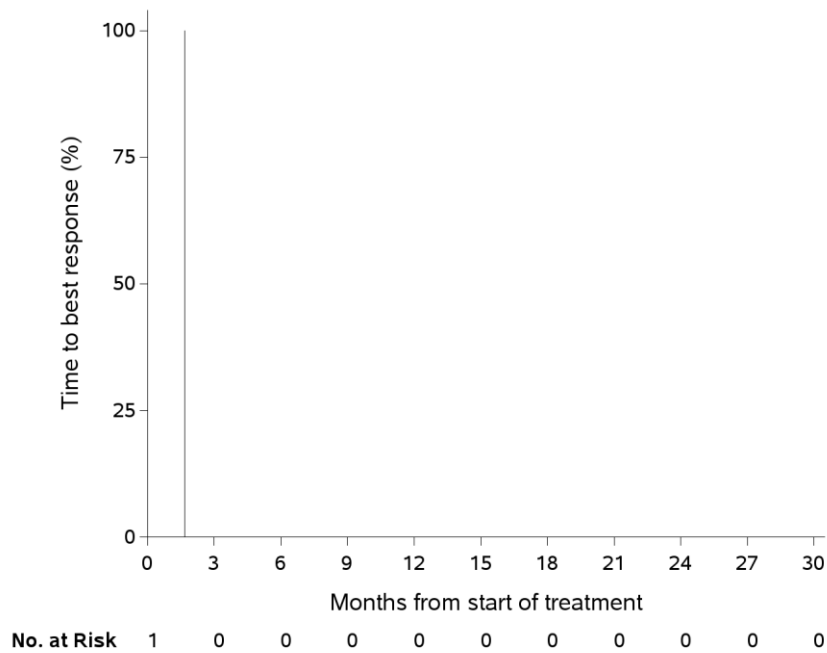


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR) bei ZNS-Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SAS: Supplementary Analysis Set; TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (61)

4.3.2.3.3.1.8 Morbidität: Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Krankheitskontrollrate (DCR) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>Die DCR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem CR, PR oder Stable Disease von mindestens 16 Wochen (SD16) als bestes Ansprechen. Als Stable Disease wurde die Zeitspanne zwischen der ersten Dosis Larotrectinib und dem Zeitpunkt einer ersten Krankheitsprogression definiert.</p> <p>Die DCR wurde deskriptiv durch die Anzahl an Patienten und den prozentualen Anteil an Patienten zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch ein 2-seitiges exaktes binomiales 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt.</p> <p>Die Analyse der DCR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren in der SAS3-Auswertungspopulation wurde die Krankheitsbewertung von lokalen Prüfarzten mittels RANO-Kriterien durchgeführt.</p>
<p>CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment In Neuro-Oncology Criteria, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13)</p>	

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitskontrollrate (DCR) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>DCR: Krankheitskontrollrate; ITT: Intention to Treat</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die primäre Analyse der DCR basierte für die ePAS2-Auswertungspopulation auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren basierte die Tumorbewertung auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß RANO-Kriterien. Aufgrund dieser standardisierten Einschätzungen ist von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse für diesen Endpunkt auszugehen.

Die Analyse der DCR basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (13).

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 4-89: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=93)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf Bewertung des Prüfarztes, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	16 (17)
Surgical Complete Response (sCR)	1 (1)
Partielles Ansprechen (PR)	57 (61)
Stable Disease für 16 Wochen oder mehr (SD16)	5 (5)
Stable Disease für weniger als 16 Wochen	5 (5)
Progression (PD)	8 (9)
Nicht auswertbar (NE)	1 (1)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{b,c}	
Anzahl auswertbarer Patienten	93
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16, n (%)	79 (85)
(95%-KI)	(76; 92)
<p>a: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>b: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>c: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Die DCR, definiert als CR, sCR, PR oder Stable Disease für 16 Wochen oder mehr (SD16), lag in der ePAS2-Auswertungspopulation bei 85% (95%-KI: 76%; 92%).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) bei ZNS-Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	SAS3 (30. Juli 2018) (N=9)	SAS3 (19. Februar 2019) (N=18)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf Bewertung des Prüfarztes, n (%)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0 (0)	2 (11) ^b
Partielles Ansprechen (PR)	1 (11)	3 (17) ^c
Stable Disease für 16 Wochen oder mehr (SD16)	5 (56)	6 (33)
Stable Disease für weniger als 16 Wochen	2 (22)	3 (17)
Nicht auswertbar (NE)	1 (11)	4 (22)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{d,e}, n (%)		
Anzahl auswertbarer Patienten	9	14
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16, n (%) (95%-KI)	6 (67) (30; 93)	11 (79) (36; 83)
<p>a: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1. b: Bestätigung ausstehend c: Bestätigt d: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen. e: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt. BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAS: Supplementary Analysis Set; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (16, 61)</p>		

Die DCR lag für Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 bei 67% (95%-KI: 30%; 93%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die DCR auf 79% (95%-KI: 36%; 83%).

4.3.2.3.3.1.9 Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und FACES – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von patientenberichtete Endpunkte (PRO) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	<p>Alle Fragebögen wurden zu den gleichen Visiten ausgehändigt, zu denen auch die radiologische Untersuchung durchgeführt wurde. Die Beantwortung der Fragebögen sollte möglichst vor der Kenntnisnahme des Patienten der Ergebnisse der radiologischen Untersuchung erfolgen, um dadurch eine Beeinflussung der Antwort zu vermeiden. Für erwachsene Patienten wurde der EORTC QLQ-C30 (Version 3) und der EQ-5D-5L herangezogen, für Säuglinge und Kinder wurde der PedsQL (Version 4.0) und FACES herangezogen.</p> <p><u>EORTC QLQ-C30</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus den fünf Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie aus dem globalen Gesundheitsstatus. Zudem werden die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen sowie die Einzelsymptome Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe, und finanzielle Auswirkungen der Erkrankung erfasst. Alle Skalen und Scores werden standardisiert und nehmen Werte zwischen 0 und 100 an. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeutet ein höherer Wert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Symptomskalen und Einzelsymptome sind höhere Werte mit einer höheren Symptombelastung assoziiert.</p> <p>Als MID wurde für alle Skalen eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert (23, 24). Für jede Funktions- und Symptomskala sowie für den globalen Gesundheitsstatus wurde die beste Veränderung gegenüber Baseline betrachtet. Dies entspricht der Differenz zwischen dem besten Score einer Postbaseline-Visite und der Baseline-Visite.</p> <p>Eine grafische Darstellung erfolgte für die durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline nach Zyklen. Für Ereigniszeitanalysen wurde die Zeit bis zur Verbesserung um die MID, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID für den Gesundheitszustand betrachtet und Kaplan-Meier-Plots dargestellt. Weil die Verbesserung oder Verschlechterung für mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen erfolgen musste, wurde diese als anhaltende Verbesserung bzw. anhaltende Verschlechterung bezeichnet. Die Anzahl an Patienten, die zu einem bestimmten Zyklus eine Verbesserung, geringe Verbesserung, geringe Verschlechterung oder eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufwies, wurde deskriptiv ausgewertet.</p> <p><u>EQ-5D-5L</u></p> <p>Der EQ-5D-5L besteht aus den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, übliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Zudem wird der Gesundheitszustand anhand einer VAS ermittelt. Die fünf Dimensionen können jeweils Werte auf einer Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (unfähig) annehmen. Für Grafiken werden die Scores der fünf Domänen auf eine Skala von 0 (keine Probleme) bis 100 (unfähig) transformiert, um eine einfachere Interpretation zu ermöglichen. Die EQ-5D-5L VAS kann ebenfalls Werte zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester Gesundheitszustand) annehmen.</p> <p>Als MID für die EQ-5D-5L VAS wurde eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert (26). Die Auswertung des EQ-5D-5L erfolgte analog zu der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Auswertung des EORTC QLQ-C30. Ereigniszeitanalysen wurden nur für den EQ-5D-5L VAS dargestellt.</p> <p><u>PedsQL</u></p> <p>Für Säuglinge bis zu 24 Monaten wurde die PedsQL Infant Scale verwendet. Für Patienten ab 25 Monaten wurde die PedsQL 4.0 Generic Core Scale verwendet. Der Fragebogen wurde in der Regel von den Eltern oder dem Pflegepersonal ausgefüllt. Die Fragebögen umfassen vier Funktionsskalen (physische, emotionale, soziale und kognitive Funktion) sowie eine Symptomskala (physische Symptome), einen physischen Score (MW der physischen Funktion und der physischen Symptome für Säuglinge bzw. MW der physischen Funktion für Kinder ab 2 Jahren) und einen psychosozialen Score (MW der emotionalen, sozialen und kognitiven Items). Zudem wird ein Gesamtscore ermittelt, der den MW aller Items angibt. Die Items werden auf einer Skala von 0 (niemals) bis 4 (fast immer) erfasst und im Anschluss transformiert: 0=100 (keine Probleme), 1=75, 2=50, 3=25, 4=0 (schwere Probleme). Höhere Werte sind für die transformierten Skalen daher mit einer besseren Funktion assoziiert. Als MID für den PedsQL Gesamtscore wurde eine Veränderung um 4,5 oder mehr Punkte definiert (28).</p> <p>Die Auswertung des PedsQL erfolgte für Patienten ≥ 2 Jahre analog zu der Auswertung des EORTC QLQ-C30. Ereigniszeitanalysen wurden nur für den PedsQL Gesamtscore dargestellt.</p> <p>Für Patienten < 2 Jahre lag aufgrund der geringen Patientenzahl nur die Auswertung der besten Veränderung gegenüber Baseline vor.</p> <p><u>FACES</u></p> <p>Die Wong-Bakers FACES Pain Rating Scale (FACES) ist eine Schmerzskala, die den Schmerz anhand von Gesichtern klassifiziert. Die Skala reicht von einem fröhlichen Gesicht (0=kein Schmerz) bis zu einem weinenden Gesicht (10=schlimmster Schmerz). Geringere Werte des FACES sind somit mit geringeren Schmerzen assoziiert. Die Schmerzen wurden von Patienten ab 3 Jahren mittels der FACES Schmerzskala angegeben.</p> <p>Die FACES Schmerzskala wurde deskriptiv zu allen Zyklen ausgewertet.</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; FACES: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale; MID: Minimal Important Difference; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: (72)</p>	

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Endpunkte (PRO) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte</p>						

Die Analyse der PRO basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. In der Studie LOXO-TRK-14001 wurden keine PRO-Daten erhoben. Die Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Der Ergebnisse der PRO werden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten präsentiert, da verschiedene PRO Messinstrumente für diese Populationen verwendet wurden. Bei den verwendeten Fragebögen handelt es sich um etablierte Instrumente zur Erhebung der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Beantwortung der Fragebögen wurde von den erwachsenen Patienten selbst durchgeführt. Bei Säuglingen und Kleinkindern wurden die Fragebögen von den Eltern oder dem Pflegepersonal ausgefüllt. Bei Jugendlichen oder Kindern wurden die Fragebögen von den Eltern und Jugendlichen bzw. Kindern ausgefüllt.

In Tabelle 4-93 ist eine Zusammenfassung der Patienten mit PRO-Daten zu finden.

Tabelle 4-93: Übersicht zu vorhandenen patientenberichteten Endpunkte (PRO) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

	ePAS2 (30. Juli 2018)		
	LOXO-TRK-14001 (N=8)	LOXO-TRK-15002 (N=58)	LOXO-TRK-15003 (N=27)
Patienten ohne PRO Daten	8 ^a	0	0
Erwachsene Patienten unter Behandlung zu Baseline	0	56	0
EORTC QLQ-C30/ EQ-5D-5L Analysepopulation	0	50	0
Baseline-Wert	0	48	0
Baseline-Wert und mind. ein Postbaseline-Wert	0	40	0
Pädiatrische Patienten (≥2 Jahre) unter Behandlung zu Baseline	0	2	15
PedsQL Analyse- population	0	2	15
Baseline-Wert	0	2	15
Baseline-Wert und mind. ein Postbaseline-Wert	0	2	15
Pädiatrische Patienten (<2 Jahre) unter Behandlung zu Baseline	0	0	12
PedsQL Analyse- population	0	0	12
Baseline-Wert	0	0	11
Baseline-Wert und mind. ein Postbaseline-Wert	0	0	11
<p>a: In der Studie LOXO-TRK-14001 wurden keine PRO-Daten erhoben. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions, PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30 Quelle: (72)</p>			

Acht der 93 Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation wurden im Rahmen der Studie LOXO-TRK-14001 behandelt, in der keine PRO-Daten erhoben wurden. Insgesamt 79 Patienten (50 Erwachsene, 17 Kinder und 12 Kleinkinder) der 85 in die Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 eingeschlossenen Patienten wurden in die Analyse der PRO eingeschlossen. Der Ergebnisse der PRO werden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten präsentiert, da verschiedene PRO-Messinstrumente für diese Populationen verwendet wurden.

In der Studie LOXO-TRK-15002 wiesen acht erwachsene Patienten keine Baseline-Werte der PRO-Daten auf. Die Gründe hierfür waren: Bei einer fehlenden Bewertung handelte es sich um einen Fehler, bei einer anderen war der Fragebogen nicht in der Muttersprache verfügbar. Bei den restlichen sechs Patienten lag keine Baseline-Bewertung vor, da die Erhebung der PRO-Daten in einem Protokoll-Amendment aus dem Jahr 2015 nach Studienbeginn hinzugefügt wurde. Von den Patienten mit fehlenden Bewertungen während der Behandlungsperiode hatten nur neun Patienten eine fehlende Bewertung ohne Angabe eines Grundes. Der Rest der Patienten hatte eine oder mehrere fehlende Bewertungen aufgrund von Fehlern des Zentrenpersonals oder weil sie keine Baseline-Bewertung hatten. Die fehlenden Werte können jedoch als „missing at random“ betrachtet werden.

Insgesamt kann aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden.

Die gemeinsame Auswertung der beiden Studien erfolgte explorativ und wurde nicht vorab in einem SAP definiert. Alle Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation, die mindestens eine PRO-Messung aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen.

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.

4.3.2.3.3.1.9.1 EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-94: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Baseline (N=48)		Beste Veränderung gegenüber Baseline (N=40)	
	MW (SD)	Median (Q1; Q3)	MW (SD)	Median (Q1; Q3)
Globaler Gesundheitszustand	64,9 (23,06)	67 (50; 83)	17,1 (21,09)	17 (0; 25)
Physische Funktion	75,3 (21,79)	80 (60; 93)	12,3 (17,51)	7 (0; 27)
Rollenfunktion	70,8 (29,87)	75 (58; 100)	20,0 (27,79)	17 (0; 33)
Kognitive Funktion	87,2 (18,59)	100 (83; 100)	5,8 (16,26)	0 (0; 17)
Emotionale Funktion	80,4 (16,97)	83 (71; 92)	11,9 (15,32)	8 (0; 25)
Soziale Funktion	70,1 (26,40)	67 (50; 100)	24,6 (26,68)	17 (0; 50)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil
Quelle: (72)

Die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 nehmen jeweils Werte zwischen 0 und 100 an, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Der Baseline-Wert des globalen Gesundheitszustandes lag im Mittel bei 64,9 Punkten. Die Baseline-Werte der Funktionsskalen lagen im Mittel zwischen 70,1 und 87,2 Punkten. Die mittlere beste Veränderung war für alle Funktionen positiv, ebenso wie die mediane beste Veränderung, die für alle Funktionen ≥ 0 war. In Abbildung 34 wurde die Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen visualisiert. Für den globalen Gesundheitszustand zeigten sich von Zyklus 3 bis Zyklus 13 im Mittel Verbesserungen im Vergleich zu Baseline. Für die Rollenfunktion zeigte sich im Mittel von Zyklus 3 bis 13 Verbesserungen, für die soziale Funktion von Zyklus 3 bis 16 und für die emotionale Funktion von Zyklus 3 bis 11. Ab Zyklus 19 gingen nur höchstens 10 Patienten in die Analyse ein, daher müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Eine tabellarische Darstellung der Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen für jeden Messzeitpunkt ist in Anhang 4-G zu finden.

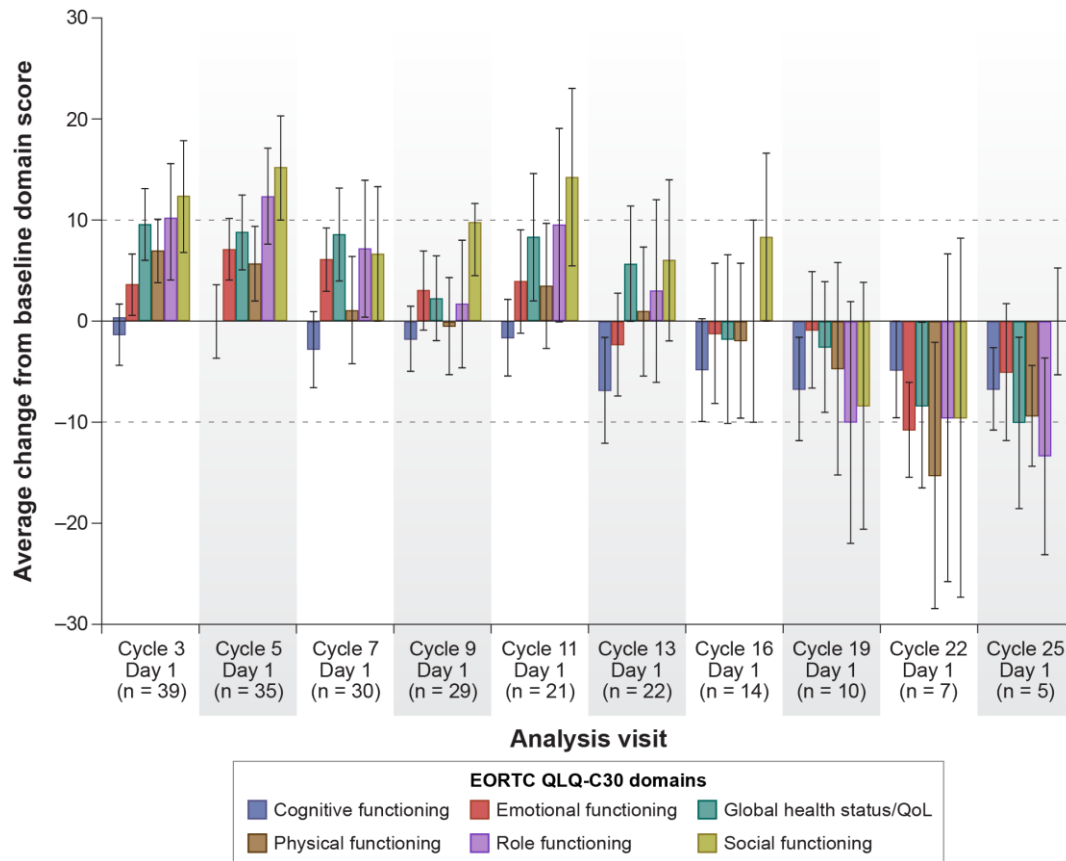


Abbildung 34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Ereigniszeitanalysen des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Total (N=34)
Zeit bis zur Verbesserung (Änderung um ≥ 10 Punkte)	
Patienten gesamt	34
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (41,2)
Zensiert, n (%)	20 (58,8)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	1,906 (1,840; 22,111)
Median (95%-KI) in Monaten (Min; Max)	22,111 (3,647; NE) (1,77; 27,63)
Dauer der Verbesserung	
Patienten mit anhaltender Verbesserung	14
Patienten mit auswertbarer Dauer, n (%)	5 (35,7)
Zensiert, n (%)	9 (64,3)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	3,713 (1,873; NE)
Median (95%-KI) in Monaten (Min; Max)	NE (1,873; NE) (1,87; 14,78)
Zeit bis zur Verschlechterung (Änderung um ≤ -10 Punkte)	
Patienten gesamt	34
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (23,5)
Zensiert, n (%)	26 (76,5)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	19,351 (2,103; NE)
Median (95%-KI) in Monaten (Min; Max)	NE (19,351; NE) (1,84; 27,63)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30 Quelle: (72)	

Vierzehn der 34 Patienten (41%) mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes betrug 22,1 Monate. Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,9 und 14,8 Monaten. Die mediane Dauer der Verbesserung wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde noch nicht erreicht.

In Abbildung 35 bis Abbildung 37 sind die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verbesserung, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

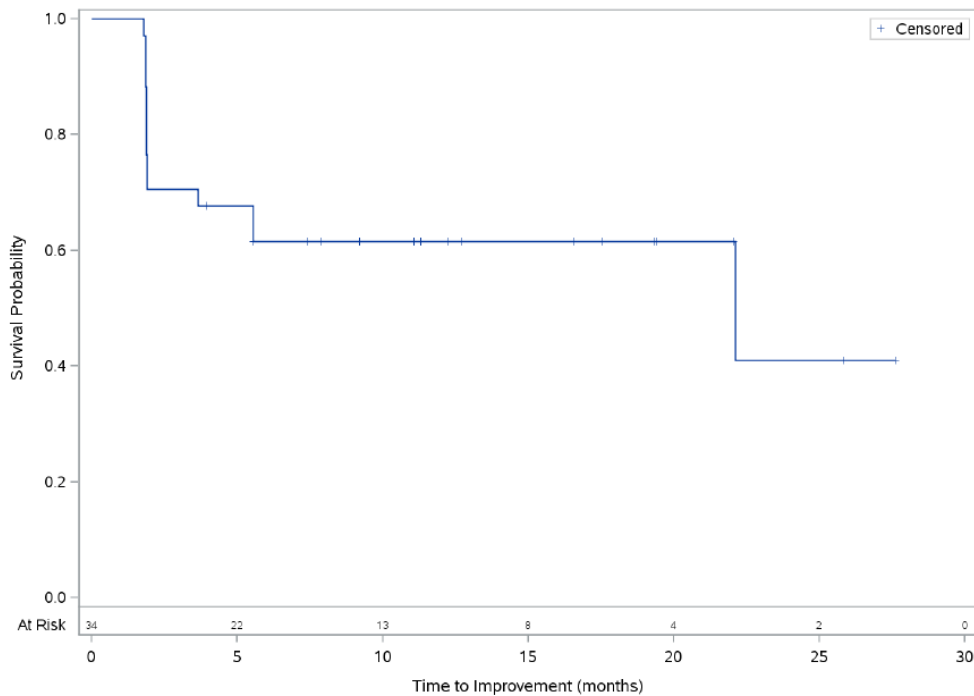


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

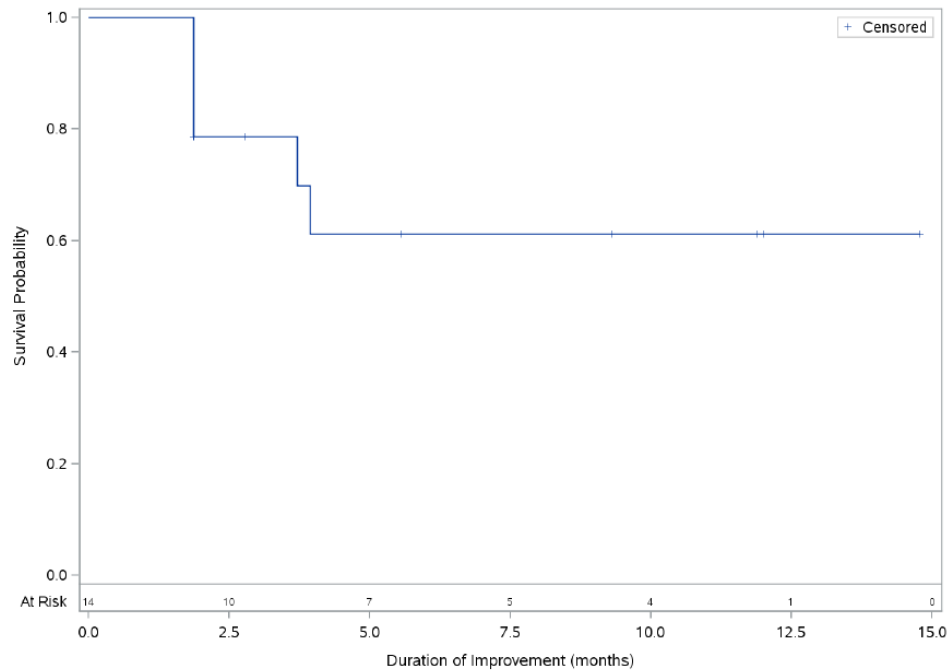


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der Verbesserung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

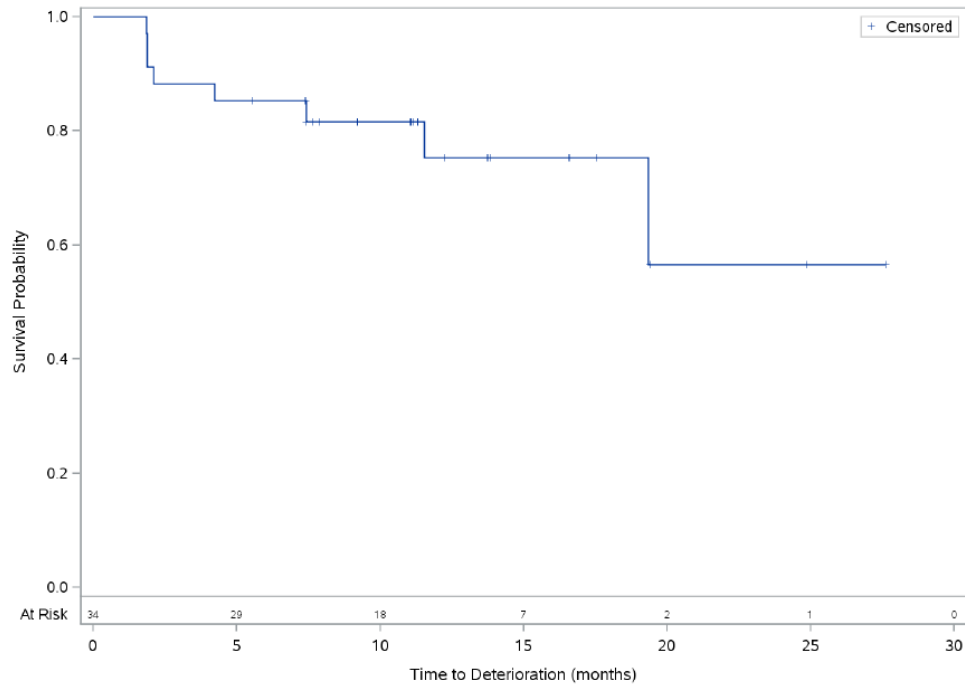


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

Tabelle 4-96: Ergebnisse für MID-Kategorien des Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Zeitpunkt	Verbesserung (Änderung ≥10 Punkte)	Keine Veränderung/ geringe Verbesserung (Änderung ≥0 und <10 Punkte)	Geringe Verschlechterung (Änderung >-10 und <0 Punkte)	Verschlechterung (Änderung ≤-10 Punkte)	Nicht auswertbar
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Zyklus 3 Tag 1, N=39	16 (41)	14 (36)	2 (5)	7 (18)	0
Zyklus 5 Tag 1, N=36	15 (42)	13 (36)	2 (6)	5 (14)	1 (3)
Zyklus 7 Tag 1, N=31	14 (45)	8 (26)	3 (10)	5 (16)	1 (3)
Zyklus 9 Tag 1, N=29	9 (31)	10 (34)	4 (14)	6 (21)	0
Zyklus 11 Tag 1, N=21	8 (38)	8 (38)	1 (5)	4 (19)	0
Zyklus 13 Tag 1, N=22	9 (41)	5 (23)	4 (18)	4 (18)	0
Zyklus 16 Tag 1, N=15	7 (47)	2 (13)	0	5 (33)	1 (7)
Zyklus 19 Tag 1, N=12	1 (8)	6 (50)	0	3 (25)	2 (17)
Zyklus 22 Tag 1, N=9	1 (11)	2 (22)	1 (11)	3 (33)	2 (22)
Zyklus 25 Tag 1, N=6	1 (17)	1 (17)	0	3 (50)	1 (17)
Zyklus 28 Tag 1, N=6	1 (17)	2 (33)	0	1 (17)	2 (33)
Zyklus 31 Tag 1, N=4	0	2 (50)	0	0	2 (50)
Zyklus 34 Tag 1, N=2	0	0	0	0	2 (100)
Zyklus 37 Tag 1, N=1	0	0	0	0	1 (100)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MID: Minimal Important Difference; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30
Quelle: (72)

In Tabelle 4-96 ist die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung, geringer Verschlechterung und Verschlechterung angegeben. Bis zu Zyklus 19 wies mehr als die Hälfte der Patienten eine Verbesserung oder eine geringe Verbesserung/keine Veränderung im Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 auf. Ab Zyklus 22 basieren die Ergebnisse auf einer geringen Anzahl an Patienten (N <10).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-97: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Baseline (N=48)		Beste Veränderung gegenüber Baseline (N=40)	
	MW (SD)	Median (Q1; Q3)	MW (SD)	Median (Q1; Q3)
Fatigue	35,9 (25,65)	33 (22; 50)	-19,4 (23,03)	-11 (-33; 0)
Schmerzen	27,4 (31,60)	17 (0; 50)	-17,1 (27,08)	0 (-25; 0)
Übelkeit und Erbrechen	11,1 (20,72)	0 (0; 17)	-7,9 (19,24)	0 (-17; 0)
Dyspnoe	22,9 (29,30)	0 (0; 33)	-18,3 (28,19)	0 (-33; 0)
Appetitverlust	22,9 (30,10)	0 (0; 33)	-15,8 (27,20)	0 (-33; 0)
Schlaflosigkeit	27,1 (28,06)	33 (0; 33)	-19,2 (29,13)	0 (-33; 0)
Verstopfung	11,1 (22,10)	0 (0; 17)	-5,0 (19,32)	0 (0; 0)
Diarrhoe	10,4 (17,06)	0 (0; 33)	-6,7 (15,47)	0 (0; 0)
Finanzielle Auswirkungen der Erkrankung	30,6 (38,80)	0 (0; 50)	-25,8 (35,80)	0 (-33; 0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MW: Mittelwert; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; SD: Standardabweichung
Quelle: (72)

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 nehmen jeweils Werte zwischen 0 und 100 an, wobei niedrigere Werte eine geringere Symptomatik bedeuten. Für die Symptome bedeutet damit eine Abnahme des Scores eine Verbesserung der Symptomatik. Die Baseline-Werte der Symptome lagen im Mittel zwischen 10,4 und 35,9 Punkten. Eine tabellarische Darstellung der Veränderung des EORTC QLQ-C30 für die Symptomskalen für jeden Messzeitpunkt ist in Anhang 4-G zu finden. In Abbildung 38 wurde die Veränderung des EORTC QLQ-C30 für die Symptomskalen visualisiert. Bis einschließlich Zyklus 16 zeigten alle Symptome im Mittel Verbesserungen oder nur geringe Veränderungen. Ab Zyklus 19 waren nur 10 Patienten oder weniger in die Analyse eingeschlossen, daher müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

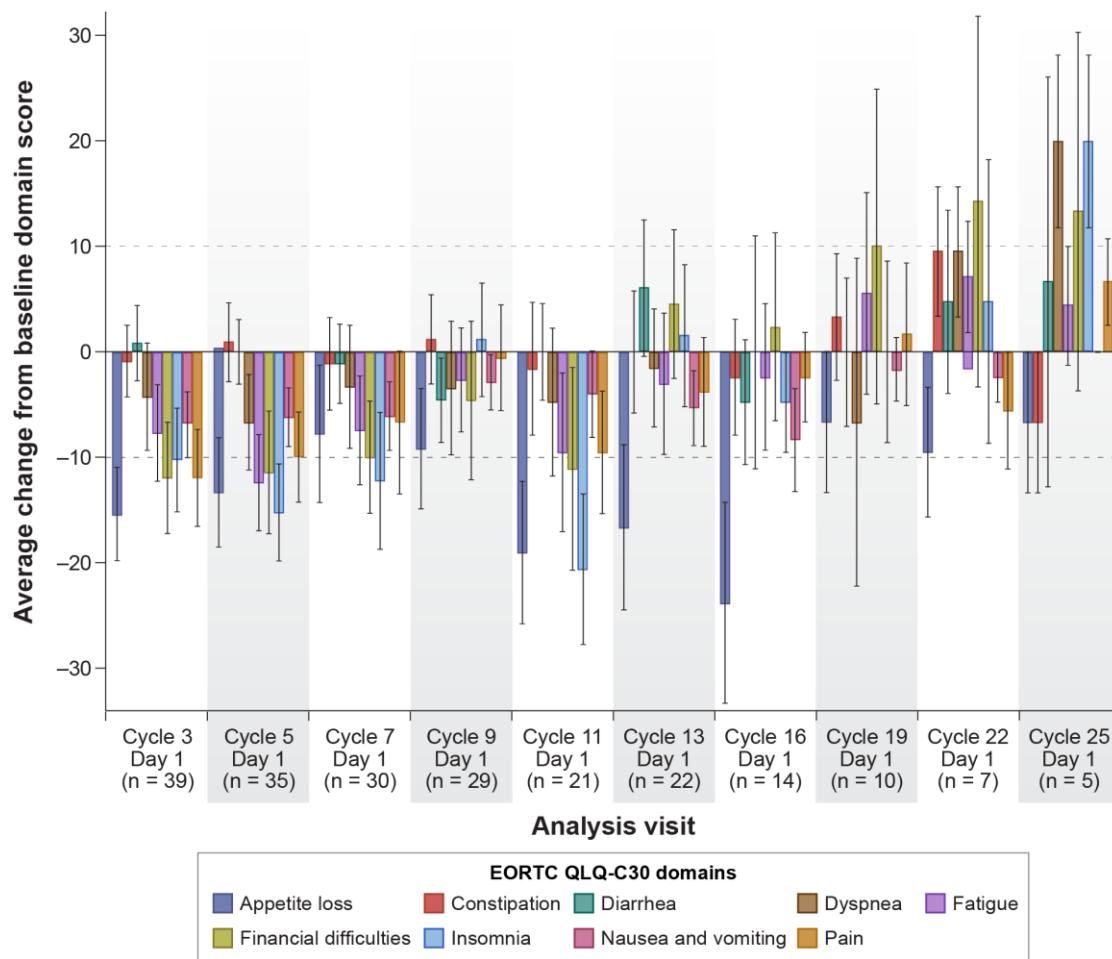


Abbildung 38: Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Symptome) im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

4.3.2.3.3.1.9.2 EQ-5D-5L

Tabelle 4-98: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS und Dimensionsscores - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Baseline (N=48)		Beste Veränderung gegenüber Baseline (N=40)	
	MW (SD)	Median (Q1; Q3)	MW (SD)	Median (Q1; Q3)
VAS	69,7 (20,02)	75 (60; 83)	16,8 (21,15)	15 (0; 23)
Mobilität	1,7 (0,93)	1 (1; 2)	-0,3 (0,73)	0 (-1; 0)
Selbstversorgung	1,3 (0,64)	1 (1; 1)	-0,1 (0,33)	0 (0; 0)
Übliche Tätigkeiten	2,0 (1,04)	2 (1; 3)	-0,6 (0,93)	0 (-1; 0)
Schmerzen/Unbehagen	2,1 (1,05)	2 (1; 3)	-0,6 (0,88)	0 (-1; 0)
Angst/Depression	1,5 (0,65)	1 (1; 2)	-0,4 (0,74)	0 (-1; 0)

a: Ein Patient wies einen fehlenden Score auf.
b: Zwei Patienten wiesen einen fehlenden Score auf.
ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; MW: Mittelwert; Q1 / Q3: Oberes/ Unteres Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala
Quelle: (72)

Die VAS des EQ-5D-5L kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Die Dimensionen wurden auf einer Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (unfähig) erhoben. Der Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS lag bei 69,7 Punkten. Die Baseline-Werte der Dimensionen des EQ-5D-5L liegen im Mittel zwischen 1,3 und 2,1 Punkten. Die Hälfte der Patienten wies einen Baseline-Wert von 1 (keine Probleme) bei der Mobilität, Selbstversorgung und Angst/Depression auf. Alle Dimensionen und die EQ-5D-5L VAS zeigten im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung bei der Betrachtung der besten Veränderung.

In Abbildung 39 wurde die Veränderung des EQ-5D-5L im Vergleich zu Baseline visualisiert. Für die VAS zeigte sich von Zyklus 3 bis Zyklus 13 im Mittel eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Verbesserungen von 10 Punkten oder mehr wurden zu den Zyklen 5, 7 und 11 erreicht; 10 Punkte entsprechen der validierten MID für den intraindividuellen Vergleich. Ab Zyklus 16 zeigte sich für alle Domänen außer Schmerzen/Unbehagen ein Trend zu einer Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Aufgrund der geringen Fallzahl und den damit verbundenen großen Standardfehlern müssen die Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden. Eine tabellarische Darstellung der Veränderung der EQ-5D-5L Dimensionen und der EQ-5D-5L VAS für jeden Messzeitpunkt ist in Anhang 4-G zu finden.

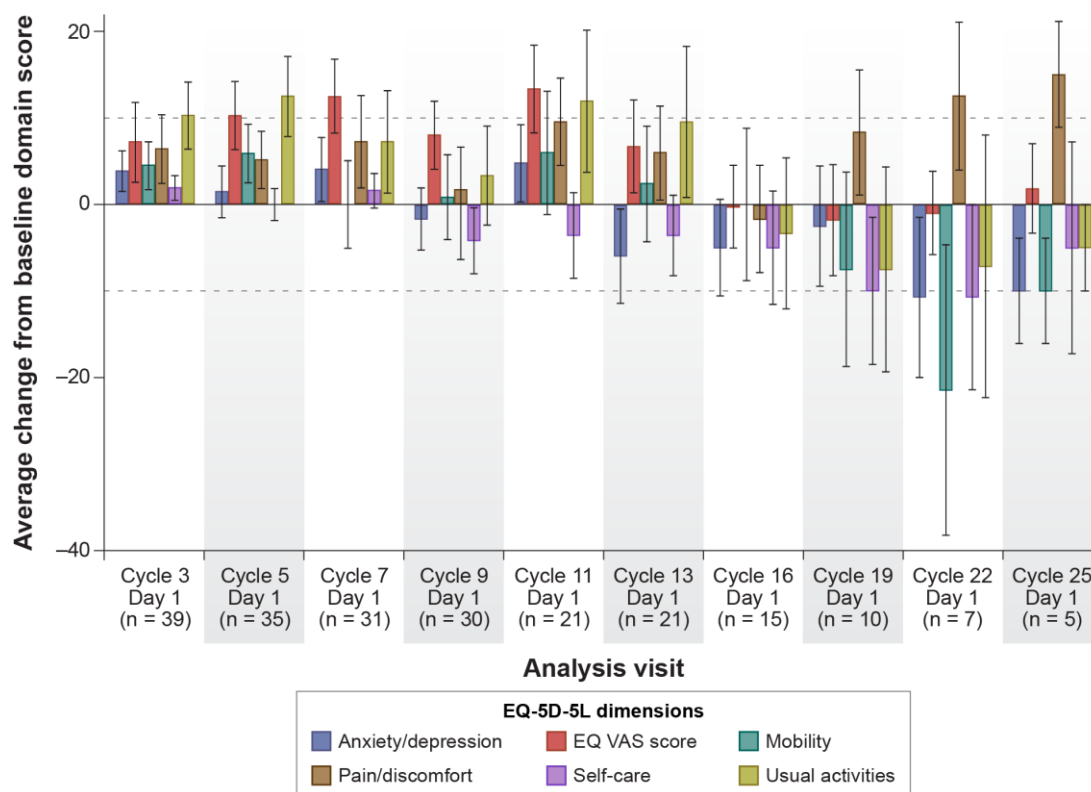


Abbildung 39: Veränderung des EQ-5D-5L im Vergleich zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Ereigniszeitanalysen des EQ-5D-5L VAS - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Total (N=35)
Zeit bis zur Verbesserung (Änderung um ≥10 Punkte)	
Patienten gesamt	35
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	18 (51,4)
Zensiert, n (%)	17 (48,6)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	1,873 (1,840; 1,971)
Median (95%-KI) in Monaten (Min; Max)	7,425 (1,938; NE) (1,77; 27,63)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Total (N=35)
Dauer der Verbesserung	
Patienten mit anhaltender Verbesserung	18
Patienten mit auswertbarer Dauer, n (%)	7 (38,9)
Zensiert, n (%)	11 (61,1)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	3,713 (1,840; NE)
Median (95%-KI) in Monaten	NE (3,713; NE)
(Min; Max)	(1,84; 14,78)
Zeit bis zur Verschlechterung (Änderung um \leq10 Punkte)	
Patienten gesamt	35
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	9 (25,7)
Zensiert, n (%)	26 (74,3)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	9,232 (3,713; NE)
Median (95%-KI) in Monaten	NE (11,532; NE)
(Min; Max)	(1,84; 27,63)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (72)	

18 der 35 Patienten mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung der EQ-5D-5L VAS betrug 7,4 Monate. Bei 11 der 18 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an (d. h. sie waren zensiert). Die Dauer der Verbesserung lag zwischen 1,8 und 14,8 Monaten. Neun der 35 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung auf, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten.

In Abbildung 40 bis Abbildung 42 sind die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verbesserung, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung für die EQ-5D-5L VAS dargestellt.

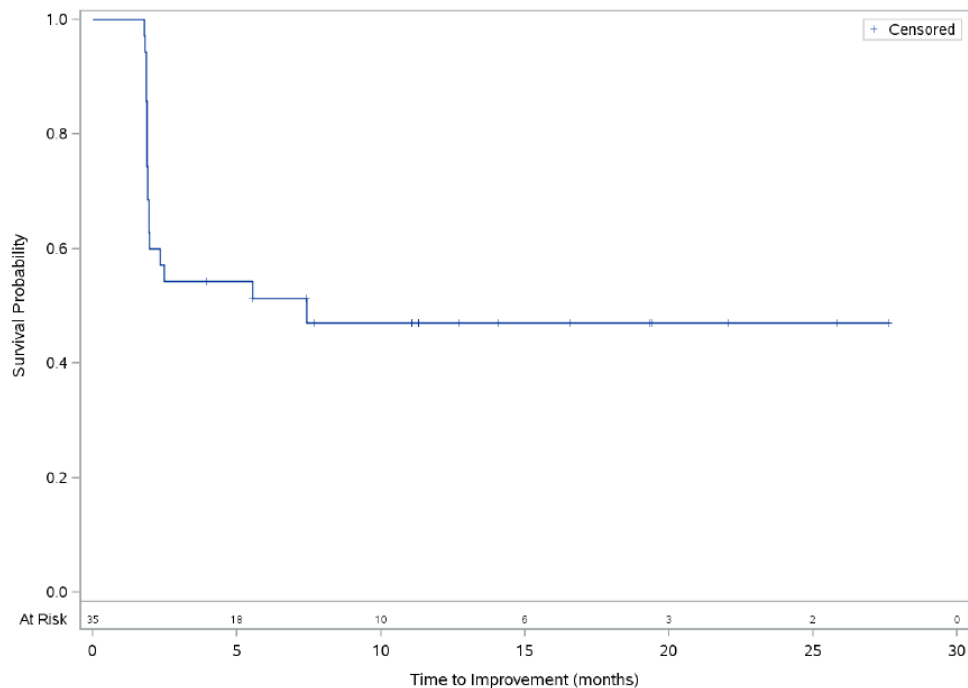


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D-5L VAS (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

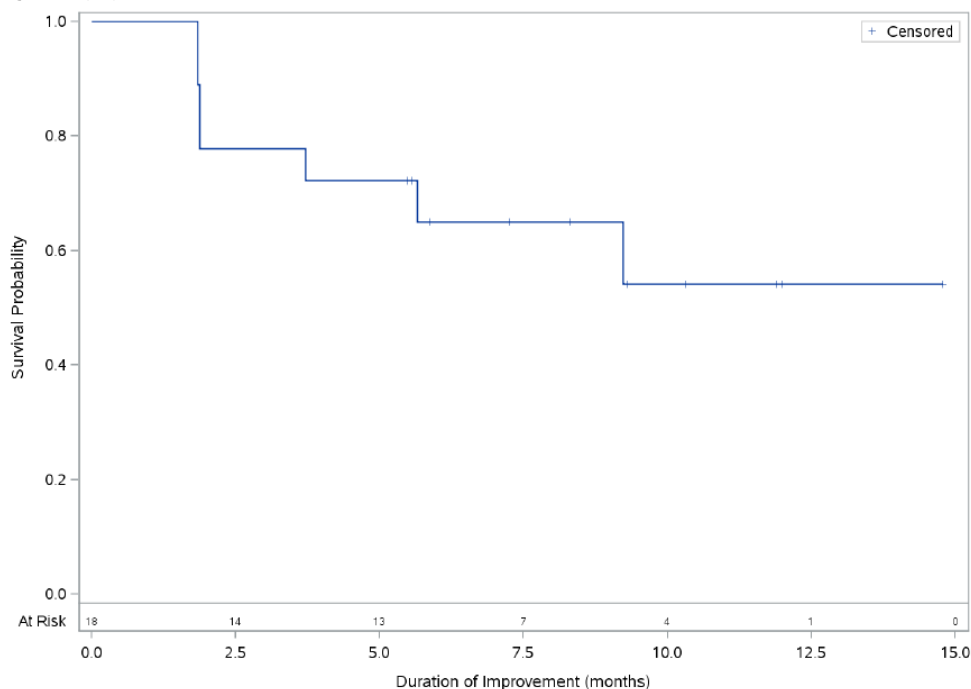


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der Verbesserung der EQ-5D-5L VAS (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

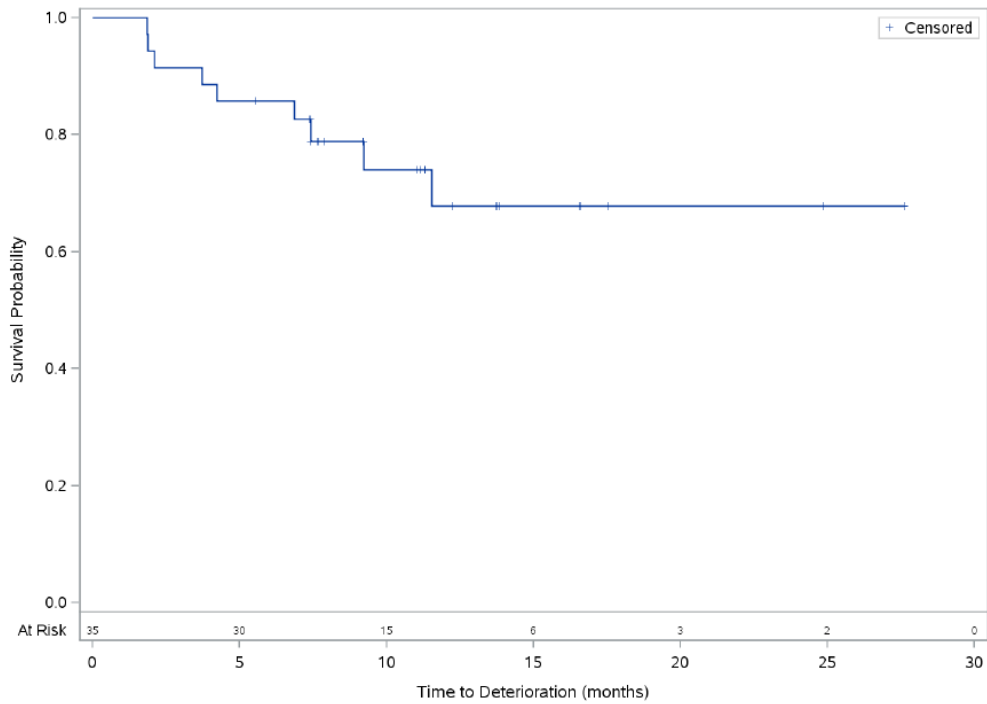


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für MID-Kategorien der EQ-5D-5L VAS - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Zeitpunkt	Verbesserung (Änderung ≥10 Punkte)	Keine Veränderung/ geringe Verbesserung (Änderung ≥0 und <10 Punkte)	Geringe Verschlechterung (Änderung >-10 und <0 Punkte)	Verschlechterung (Änderung ≤-10 Punkte)	Nicht auswertbar
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Zyklus 3 Tag 1, N=39	20 (51)	5 (13)	7 (18)	7 (18)	0
Zyklus 5 Tag 1, N=36	17 (47)	11 (31)	2 (6)	5 (14)	1 (3)
Zyklus 6 Tag 1, N=32	16 (50)	6 (19)	4 (13)	5 (16)	1 (3)
Zyklus 9 Tag 1, N=30	15 (50)	6 (20)	5 (17)	4 (13)	0
Zyklus 11 Tag 1, N=21	13 (62)	4 (19)	1 (5)	3 (14)	0
Zyklus 13 Tag 1, N=21	9 (43)	3 (14)	4 (19)	5 (24)	0
Zyklus 16Tag 1, N=16	5 (31)	2 (13)	4 (25)	4 (25)	1 (6)
Zyklus 19Tag 1, N=12	3 (25)	1 (8)	4 (33)	2 (17)	2 (17)
Zyklus 22 Tag 1, N=9	2 (22)	1 (11)	2 (22)	2 (22)	2 (22)
Zyklus 25 Tag 1, N=6	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	1 (17)
Zyklus 28 Tag 1, N=6	2 (33)	0	1 (17)	1 (17)	2 (33)
Zyklus 31 Tag 1, N=4	1 (25)	1 (25)	0	0	2 (50)
Zyklus 34 Tag 1, N=2	0	0	0	0	2 (100)
Zyklus 37 Tag 1, N=1	0	0	0	0	1 (100)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; MID: Minimal Important Difference; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: (72)					

In Tabelle 4-100 ist die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung, geringer Verschlechterung und Verschlechterung

angegeben. Bis zu Zyklus 13 wies die Mehrheit der Patienten eine Verbesserung oder eine geringe Verbesserung/keine Veränderung in der EQ-5D-5L VAS auf. Ab Zyklus 22 basieren die Ergebnisse jedoch auf einer geringen Anzahl an Patienten (N <10).

4.3.2.3.3.1.9.3 PedsQL

Patienten <2 Jahre

Insgesamt lagen für 11 Patienten unter zwei Jahren Ausgangswerte des Pediatric Quality of Life-Core Module (PedsQL) vor. Der PedsQL Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher die Werte der PedsQL Scores, desto besser ist die jeweilige Funktion des Patienten. Eine positive Veränderung des Wertes im Vergleich zu Baseline bedeutet eine Verbesserung der Funktion. In Tabelle 4-101 sind die Werte des PedsQL zu Baseline und die beste Veränderung gegenüber Baseline dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für PedsQL bei Patienten <2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Baseline (N=11)		Beste Veränderung gegenüber Baseline (N=11)	
	MW (SD)	Median (Q1; Q3)	MW (SD)	Median (Q1; Q3)
Gesamtscore	80,2 (11,14)	82 (69-90)	11,2 (9,00)	9 (7; 13)
Physischer Score	78,6 (16,88)	83 (64-92)	15,6 (13,89)	9 (3; 29)
Physische Funktion	79,5 (22,58)	88 (53; 100)	17,9 (21,52)	4 (0; 42)
Physische Symptome	78,6 (14,07)	80 (68; 88)	14,8 (9,78)	13 (8; 20)
Psychosozialer Score	81,4 (10,58)	75 (74; 88)	10,6 (9,62)	9 (0; 20)
Emotionale Funktion	73,7 (19,73)	73 (56; 98)	17,8 (16,57)	13 (2; 33)
Soziale Funktion	94,9 (8,76)	100 (94; 100)	3,8 (6,12)	0 (0; 6)
Kognitive Funktion	91,0 (21,64)	100 (88; 100)	3,7 (12,82)	0 (0; 0)

Die Funktionsscores sind revers transformiert auf einer Skala von 0 bis 100. Höhere Scores bedeuten eine bessere Funktion. Eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert deutet auf eine Verbesserung der Funktion hin.
ePAS: Extended Primary Analysis Set; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; SD: Standardabweichung; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil
Quelle: (72)

Die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen lagen bei Patienten unter zwei Jahren zu Baseline im Mittel zwischen 73,7 und 94,9 Punkten. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des

PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung. Eine tabellarische Darstellung der Veränderung der PedsQL Dimensionen für jeden Messzeitpunkt ist in Anhang 4-G zu finden.

Patienten ≥ 2 Jahre

Für Patienten, die zwei Jahre oder älter waren, lagen für 17 Patienten die Ausgangswerte des PedsQL vor. In Tabelle 4-102 sind die Werte des PedsQL zu Baseline und die beste Veränderung gegenüber Baseline dargestellt.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für PedsQL bei Patienten ≥ 2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie ^a	Baseline (N=17)		Beste Veränderung gegenüber Baseline (N=17)	
	MW (SD)	Median (Q1; Q3)	MW (SD)	Median (Q1; Q3)
Gesamtscore	70,7 (20,46)	69 (54; 88)	19,2 (16,44)	13 (8; 33)
Physischer Score ^b	65,6 (24,78)	63 (44; 88)	23,3 (20,01)	25 (3; 44)
Physische Funktion	65,4 (26,44)	63 (44; 88)	24,4 (22,24)	25 (3; 44)
Psychosozialer Score ^c	73,6 (20,06)	75 (58; 90)	17,6 (17,87)	10 (7; 28)
Emotionale Funktion	69,7 (24,90)	75 (50; 85)	25,9 (22,52)	20 (5; 45)
Soziale Funktion	80,9 (18,48)	90 (65; 95)	14,4 (16,67)	5 (0; 30)
Schulische Funktion ^b	67,9 (26,94)	78 (40; 90)	19,2 (22,03)	10 (5; 40)

Die Funktionsscores sind revers transformiert auf einer Skala von 0 bis 100. Höhere Scores bedeuten eine bessere Funktion. Eine positive Veränderung gegenüber dem Ausgangswert deutet auf eine Verbesserung der Funktion hin.

a: Höherer Score bedeutet bessere Funktion.
b: Zwei Patienten wiesen einen fehlenden Score auf.
c: Drei Patienten wiesen einen fehlenden Score auf.

ePAS: Extended Primary Analysis Set; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; SD: Standardabweichung; Q1 / Q3: Oberes/ Unteres Quartil

Quelle: (72)

Die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen lagen zu Baseline im Mittel zwischen 65,4 und 80,9 Punkten. Die Ausgangswerte der Patienten ≥ 2 Jahre waren geringer als die Ausgangswerte der Patienten unter 2 Jahren. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung.

In Abbildung 43 wurde die Veränderung der PedsQL Dimensionen im Vergleich zu Baseline für verschiedene Domänen visualisiert. Für den Gesamtscore wurde eine Verbesserung um 4,5 Punkte zu allen Zyklen erreicht; 4,5 Punkte entsprechen der MID für den intraindividuellen

Vergleich. Für alle Funktionsdomänen und weiteren Scores zeigte sich zu allen Zyklen ebenfalls eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline, mit Ausnahme der schulischen Funktion zu Zyklus 15. Die durchschnittliche Veränderung wurde nur für Visiten mit mindestens fünf Patienten analysiert. Mehr als 10 Patienten sind nur in den ersten neun Zyklen und in Zyklus 11 in die Analyse eingeschlossen. Daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Eine tabellarische Darstellung der Veränderung der PedsQL Dimensionen für jeden Messzeitpunkt ist in Anhang 4-G zu finden.

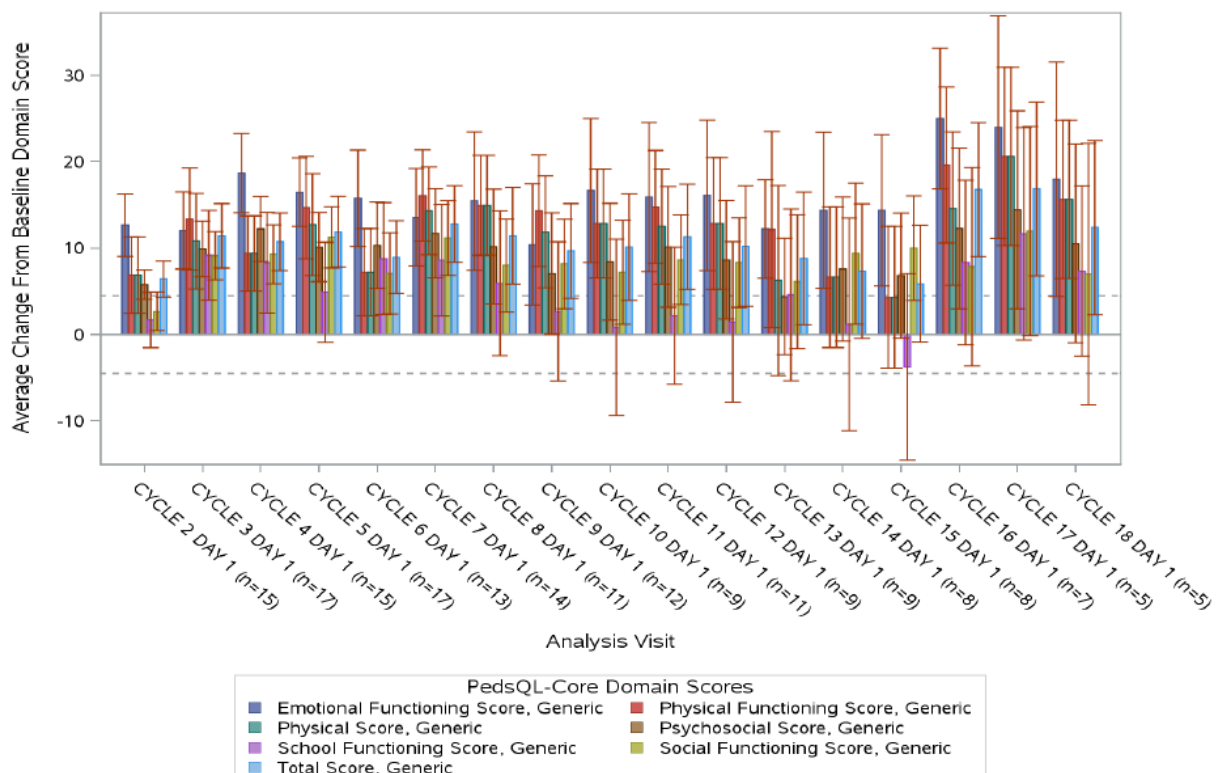


Abbildung 43: Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline bei Patienten ≥ 2 Jahre – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Ereigniszeitanalysen des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Total (N=17)
Zeit bis zur Verbesserung (Änderung um $\geq 4,5$ Punkte)	
Patienten gesamt	17
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (64,7)
Zensiert, n (%)	6 (35,3)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	0,953 (0,887; 1,840)
Median (95%-KI) in Monaten	3,943 (0,953; NE)
(Min; Max)	(0,89; 25,72)
Dauer der Verbesserung	
Patienten mit anhaltender Verbesserung	11
Patienten mit auswertbarer Dauer, n (%)	3 (27,3)
Zensiert, n (%)	8 (72,7)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	8,312 (1,084; NE)
Median (95%-KI) in Monaten	NE (1,840; NE)
(Min; Max)	(1,08; 15,80)
Zeit bis zur Verschlechterung (Änderung um $\leq -4,5$ Punkte)	
Patienten gesamt	17
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (17,6)
Zensiert, n (%)	14 (82,4)
25% Perzentil (95%-KI) in Monaten	10,086 (1,610; NE)
Median (95%-KI) in Monaten	NE (8,181; NE)
(Min; Max)	(1,61; 21,39)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module Quelle: (72)	

Elf der 17 Patienten mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des PedsQL Gesamtscores auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des PedsQL Gesamtscores betrug 3,9 Monate. Bei acht der 11 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an (d. h. sie waren zensiert). Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,1 und 15,8 Monaten. Drei der 17 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung im PedsQL Gesamtscore auf. Die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung lag zwischen 1,6 und 21,4 Monaten, die mediane Zeit war noch nicht erreicht.

In Abbildung 44 bis Abbildung 46 sind die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur Verbesserung, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung für den PedsQL Gesamtscores dargestellt.

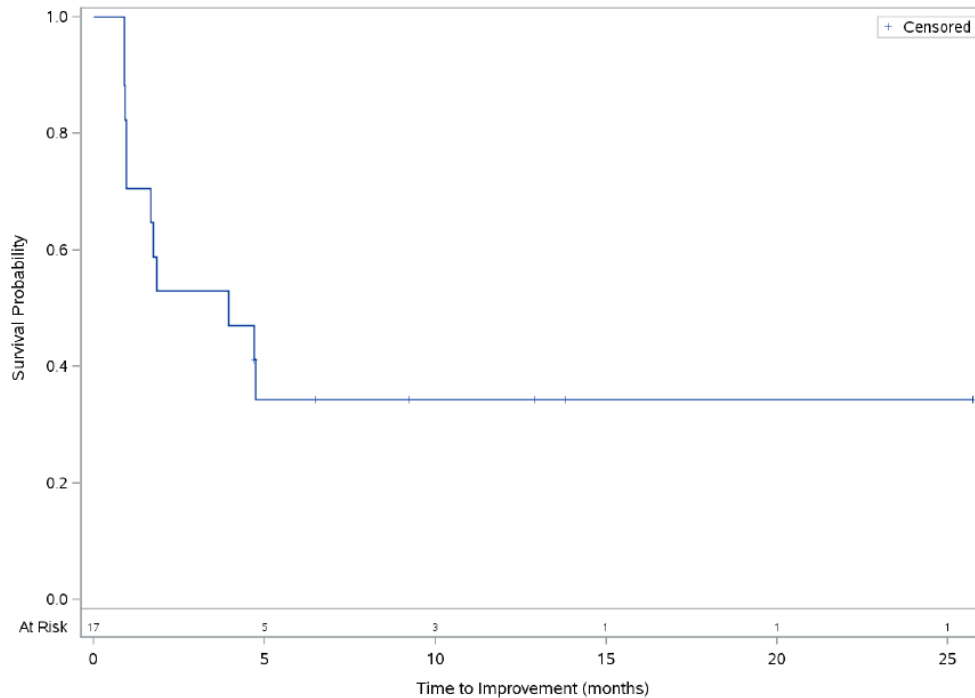


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verbesserung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

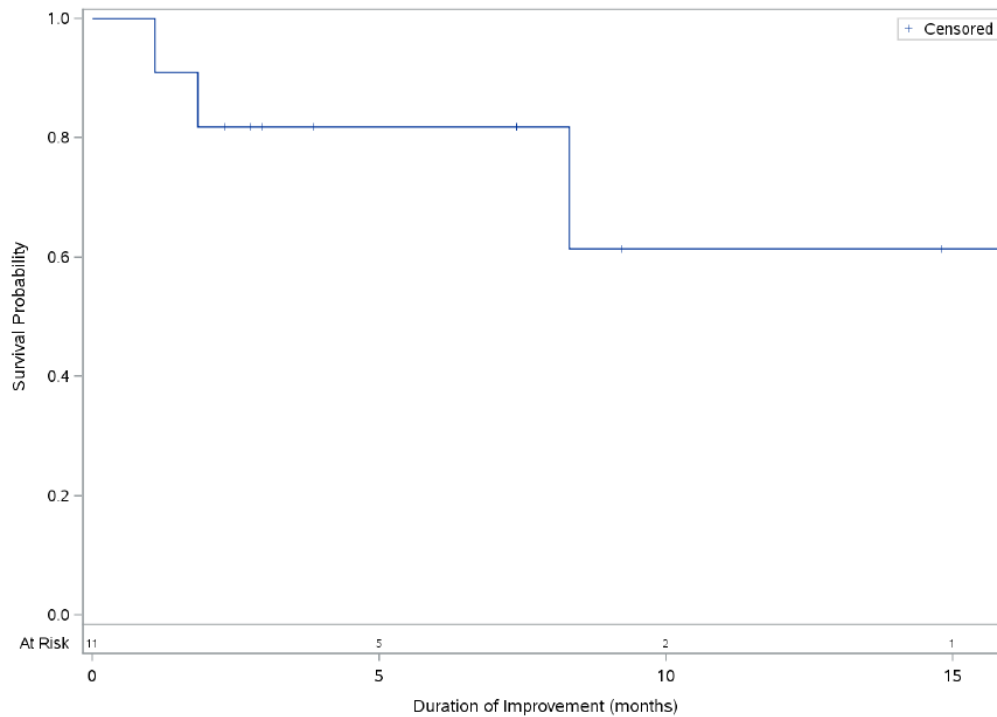


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer der Verbesserung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

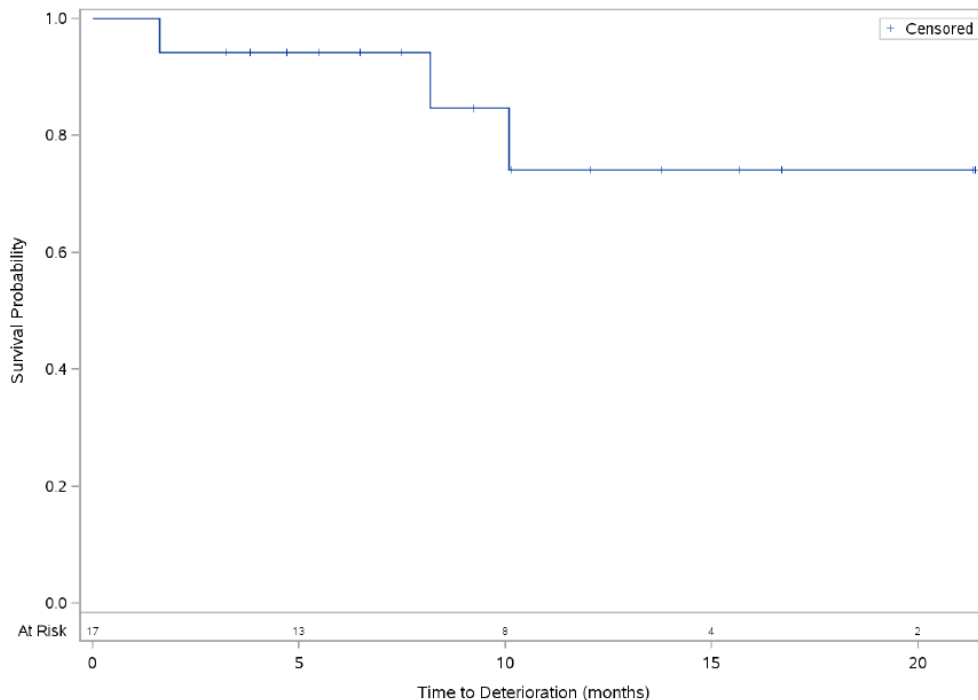


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für MID-Kategorien des Gesamtscores des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Zeitpunkt	Verbesserung (Änderung $\geq 4,5$ Punkte)	Keine Veränderung/ geringe Verbesserung (Änderung ≥ 0 und $< 4,5$ Punkte)	Geringe Verschlech- terung (Änderung $> -4,5$ und < 0 Punkte)	Verschlech- terung (Änderung $\leq -4,5$ Punkte)	Nicht auswertbar
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Zyklus 2 Tag 1, N=15	6 (40)	5 (33)	4 (27)	0	0
Zyklus 3 Tag 1, N=17	10 (59)	2 (12)	3 (18)	2 (12)	0
Zyklus 4 Tag 1, N=15	8 (53)	5 (33)	1 (7)	1 (7)	0
Zyklus 5 Tag 1, N=17	9 (53)	5 (29)	1 (6)	2 (12)	0
Zyklus 6 Tag 1, N=13	7 (54)	2 (15)	3 (23)	1 (8)	0
Zyklus 7 Tag 1, N=14	9 (64)	2 (14)	1 (7)	2 (14)	0
Zyklus 8 Tag 1, N=11	7 (64)	2 (18)	0	2 (18)	0
Zyklus 9 Tag 1, N=12	8 (67)	0	2 (17)	2 (17)	0
Zyklus 10 Tag 1, N=9	7 (78)	0	0	2 (22)	0
Zyklus 11 Tag 1, N=11	8 (73)	0	0	3 (27)	0
Zyklus 12 Tag 1, N=9	6 (67)	0	0	3 (33)	0
Zyklus 13 Tag 1, N=9	6 (67)	0	0	3 (33)	0
Zyklus 14 Tag 1, N=8	5 (63)	1 (13)	0	2 (25)	0
Zyklus 15 Tag 1, N=8	4 (50)	0	3 (38)	1 (13)	0
Zyklus 16 Tag 1, N=7	6 (86)	0	0	1 (14)	0
Zyklus 17 Tag 1, N=5	4 (80)	0	0	1 (20)	0
Zyklus 18 Tag 1, N=5	3 (60)	1 (20)	0	1 (20)	0

Zeitpunkt	Verbesserung (Änderung ≥4,5 Punkte)	Keine Veränderung/ geringe Verbesserung (Änderung ≥0 und <4,5 Punkte)	Geringe Verschlech- terung (Änderung >-4,5 und <0 Punkte)	Verschlech- terung (Änderung ≤-4,5 Punkte)	Nicht auswertbar
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Zyklus 19 Tag 1, N=4	1 (25)	2 (50)	0	1 (25)	0
Zyklus 20 Tag 1, N=3	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)	0
Zyklus 21 Tag 1, N=3	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)	0
Zyklus 22 Tag 1, N=3	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)	0
Zyklus 23 Tag 1, N=3	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)	0
Zyklus 24 Tag 1, N=3	1 (33)	1 (33)	0	1 (33)	0
Zyklus 25 Tag 1, N=1	0	0	0	1 (100)	0
Zyklus 26 Tag 1, N=1	0	1 (100)	0	0	0
Zyklus 27 Tag 1, N=1	0	1 (100)	0	0	0
Zyklus 28 Tag 1, N=1	0	1 (100)	0	0	0
Zyklus 29 Tag 1, N=1	0	1 (100)	0	0	0

ePAS: Extended Primary Analysis Set; MID: Minimal Important Difference; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module
Quelle: (72)

In Tabelle 4-104 ist die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung, geringer Verschlechterung und Verschlechterung angegeben. Bis Zyklus 18 wies ein Großteil der Patienten für den Gesamtscore des PedsQL eine Verbesserung auf.

4.3.2.3.3.1.9.4 FACES

Tabelle 4-105: Ergebnisse für FACES bei Patienten ≥ 3 Jahre - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Baseline N, MW (SD)	Wert zum jeweiligen Zeitpunkt, N, MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline N, MW (SD)
Baseline	N=9, 0,7 (2,00)	-	-
Zyklus 2, Tag 1	N=9, 0,7 (2,00)	N=10, 0,0 (0,00)	N=9, -0,7 (2,00)
Zyklus 3, Tag 1	N=9, 0,7 (2,00)	N=12, 0,0 (0,00)	N=9, -0,7 (2,00)
Zyklus 4, Tag 1	N=9, 0,7 (2,00)	N=12, 0,8 (1,34)	N=9, 0,2 (1,20)
Zyklus 5, Tag 1	N=9, 0,7 (2,00)	N=12, 0,3 (0,78)	N=9, -0,4 (1,33)
Zyklus 6, Tag 1	N=9, 0,7 (2,00)	N=11, 0,9 (1,64)	N=9, 0,4 (1,67)
Zyklus 7, Tag 1	N=8, 0,0 (0,00)	N=10, 0,4 (0,84)	N=8, 0,3 (0,71)
Zyklus 8, Tag 1	N=8, 0,0 (0,00)	N=10, 0,4 (1,26)	N=8, 0,5 (1,41)
Zyklus 9, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=8, 0,0 (0,00)	N=7, 0,0 (0,00)
Zyklus 10, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=9, 0,0 (0,00)	N=7, 0,0 (0,00)
Zyklus 11, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=9, 0,0 (0,00)	N=7, 0,0 (0,00)
Zyklus 12, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=9, 0,7 (1,41)	N=7, 0,9 (1,57)
Zyklus 13, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=9, 1,1 (2,67)	N=7, 1,4 (2,99)
Zyklus 14, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=9, 0,7 (1,00)	N=7, 0,9 (1,07)
Zyklus 15, Tag 1	N=7, 0,0 (0,00)	N=8, 1,3 (2,82)	N=7, 1,4 (2,99)
Zyklus 16, Tag 1	N=5, 0,0 (0,00)	N=6, 0,3 (0,82)	N=5, 0,4 (0,89)
Zyklus 17, Tag 1	N=4, 0,0 (0,00)	N=5, 0,0 (0,00)	N=4, 0,0 (0,00)
Zyklus 18, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=4, 0,5 (1,00)	N=3, 0,7 (1,15)
Zyklus 19, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=4, 1,0 (2,00)	N=3, 1,3 (2,31)
Zyklus 20, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,0 (0,00)
Zyklus 21, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,7 (1,15)	N=3, 0,7 (1,15)
Zyklus 22, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,0 (0,00)
Zyklus 23, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,0 (0,00)
Zyklus 24, Tag 1	N=3, 0,0 (0,00)	N=3, 0,7 (1,15)	N=3, 0,7 (1,15)
Behandlungsende	N=3, 0,0 (0,00)	N=2, 3,0 (4,24)	N=2, 3,0 (4,24)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; FACES: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: (72)

Der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (FACES) für Kinder ab drei Jahren kann die Werte 0 (keine Schmerzen), 2, 4, 6, 8 und 10 (schlimmste Schmerzen) annehmen. Die neun Patienten mit Ausgangswert hatten einen MW (SD) von 0,7 (2,0) und einen Interquartilsabstand von 0. Dies bedeutet, dass mindestens sieben der neun Kinder zu Baseline keine Schmerzen

aufwiesen. Der minimale Wert zu Baseline war 0 und der maximale Wert zu Baseline war 6. Die durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline betrug zu allen Zyklen weniger als einen Punkt, mit Ausnahme dreier Visiten und dem Behandlungsende.

4.3.2.3.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<p>Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003</p>	<p>Für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib lagen für die gepoolten Analysen drei Auswertungspopulationen vor. Die erste umfasste alle Patienten mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion, die auch in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, also die ePAS2-Auswertungspopulation. Die zweite Auswertungspopulation beinhaltete alle Patienten mit einer <i>NTRK</i>-Genfusion, unabhängig davon, ob die Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation enthalten sind oder nicht. Die dritte Auswertungspopulation umfasste alle mit Larotrectinib behandelten Patienten, unabhängig davon, ob eine <i>NTRK</i>-Genfusion vorlag oder nicht (Overall Safety-Auswertungspopulation). In die Sicherheitsanalyse wurden jeweils alle Patienten der Auswertungspopulationen eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten.</p> <p>UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. Der Schweregrad eines jeden UE wurde durch den Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft. Der kausale Zusammenhang eines UE mit Larotrectinib wurde durch den Prüfarzt in die Kategorien „therapiebezogen“ und „nicht-therapiebezogen“ eingestuft. Die UE werden deskriptiv dargestellt als Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten mit UE.</p> <p>Für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 wurden dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE: Alle UE, therapiebezogene UE, UE vom CTCAE-Grad 3-4, therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4, SUE, therapiebezogene SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten und UE vom CTCAE-Grad 5. • UE nach SOC und PT: Alle UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen. • UE vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT: Alle UE vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen. • SUE nach SOC und PT: Alle SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen. • UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT. • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische UE von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4 nach PT. ○ Neurologische UE von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach maximalem Schweregrad. ○ Andere UE von speziellem Interesse nach PT und maximalem Schweregrad. <p>Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren wurden aufgrund der geringen Patientenzahl nur für die Gesamtraten UE separate Auswertungen zur Sicherheit dargestellt. Hierfür wurden die SAS3-Auswertungspopulation sowie die ZNS Overall Safety-Auswertungspopulation herangezogen. Es lagen Angaben zu den UE, therapiebezogenen UE, UE und therapiebezogenen UE vom maximalen CTCAE-Grad 3-4, SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, UE vom maximalen CTCAE-Grad 5 und therapiebezogene UE vom maximalen CTCAE-Grad 5 vor.</p> <p>Für den ESMO 2019-Datenschnitt wurde die Analyse für die drei entsprechenden Auswertungspopulationen dargestellt (ESMO 2019-Auswertungspopulation, Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion und Overall Safety-Auswertungspopulation). UE wurden gemäß MedDRA (Version 21.1) kodiert. Folgende UE wurden für den Datenschnitt am 19. Februar 2019 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle UE, therapiebezogene UE, UE vom CTCAE-Grad 3-4, therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4, SUE, therapiebezogene SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten und UE vom CTCAE-Grad 5. • UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen.
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; ESMO: European Society for Medical Oncology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; SAS: Supplementary Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (14)</p>	

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003	nicht zutreffend ^a	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend ^a
<p>a: Bei den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 handelt es sich um nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Endpunktebene ist für nicht-randomisierte Studien nicht vorgesehen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

Die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 sind nicht-kontrollierte, einarmige Studien. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist generell auf Studienebene von einer potenziell hohen Verzerrung auszugehen. Die unter Larotrectinib auftretenden Inzidenzen an UE sind aufgrund des fehlenden Kontrollarms nicht adäquat zu interpretieren. Die Erfassung der UE erfolgte im Rahmen der drei klinischen Studien jedoch standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP). Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.1 bzw. nach MedDRA Version 21.1 für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 bzw. 19. Februar 2019. Die Einstufung der UE nach Schweregrad erfolgte gemäß CTCAE-Kriterien Version 4.3.

Die Analyse der UE basierte auf der gepoolten Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Die gemeinsame Auswertung der drei Studien wurde vorab in einem SAP festgelegt (14). Für die Sicherheitsanalyse von Larotrectinib liegen für die gepoolten Analysen drei Auswertungspopulationen vor. Die erste umfasst alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion, die auch in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden (entspricht ePAS2-Auswertungspopulation bzw. ESMO 2019-Auswertungspopulation). Die zweite Auswertungspopulation beinhaltet alle Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion, unabhängig davon, ob die Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation bzw. ESMO 2019-Auswertungspopulation enthalten sind oder nicht. Die dritte Auswertungspopulation (Overall Safety-Auswertungspopulation) umfasst alle mit Larotrectinib behandelten Patienten, unabhängig davon, ob diese eine *NTRK*-Genfusion aufwiesen oder nicht. Dadurch soll die generelle Sicherheit von Larotrectinib über die relevante Population hinaus gezeigt werden. In die Sicherheitsanalyse wurden jeweils alle Patienten der Auswertungspopulationen eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der ePAS2-Auswertungspopulation 12,1 Monate, in der

Auswertungspopulation, die alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion umfasst, waren es 7,5 Monate. In der Overall Safety-Auswertungspopulation betrug die mediane Behandlungsdauer 4,1 Monate.

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.

4.3.2.3.3.1.10.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
UE, n (%)			
UE	92 (99)	133 (97)	203 (98)
Therapiebezogene ^a UE	81 (87)	114 (83)	167 (80)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	51 (55)	61 (45)	103 (50)
Therapiebezogene ^a UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	12 (13)	14 (10)	27 (13)
SUE	31 (33)	38 (28)	70 (34)
Therapiebezogene ^a SUE	5 (5)	7 (5)	12 (6)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	5 (5)	5 (4)	23 (11)
Therapiebezogene ^a UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (1)	1 (1)	5 (2)
UE vom CTCAE ^b - Grad 5	4 (4)	4 (3)	12 (6)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. a: Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

87% der Patienten wiesen in der ePAS2-Auswertungspopulation mindestens ein therapiebezogenes UE auf, doch lediglich bei 13% der Patienten handelte es sich um therapiebezogenes UE vom CTCAE-Grad 3-4. Therapiebezogene SUE traten bei nur 5% der Patienten auf. Ein einziges therapiebezogenes Ereignis (1%) führte zum Abbruch der Behandlung, insgesamt wurden bei 5% der Patienten UE beobachtet, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten. Insgesamt traten in vier Patienten UE vom CTCAE-Grad 5 (4%) auf, keiner der Todesfälle wurde Larotrectinib zugeschrieben (zwei Patienten hatten eine Progression der Erkrankung, ein Patient eine Darmperforation und ein Patient eine Dünndarmobstruktion).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (SAS3, ZNS Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion; SAS3 (N=9)	ZNS Overall Safety (N=15)
UE, n (%)		
UE	8 (89)	14 (93)
Therapiebezogene ^a UE	5 (56)	9 (60)
UE vom maximalen CTCAE ^b - Grad 3-4	2 (22)	4 (27)
Therapiebezogene ^a UE vom maximalen CTCAE ^b -Grad 3-4	1 (11)	1 (7)
SUE	3 (33)	5 (33)
Therapiebezogene ^a SUE	NR	NR
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	0 (0)	1 (7)
Therapiebezogene ^a UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	0 (0)	NR
UE vom maximalen CTCAE ^b - Grad 5	0 (0)	2 (13)
Therapiebezogene UE vom maximalen CTCAE ^b -Grad 5	0 (0)	0 (0)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. a: Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SAS: Supplementary Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (71)		

56% der Patienten wiesen in der SAS3-Auswertungspopulation mindestens ein therapiebezogenes UE auf, doch bei lediglich 11% handelte es sich um ein therapiebezogenes UE vom maximalen CTCAE-Grad 3-4. SUE traten bei 33% der Patienten auf. Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung. Es traten keine UE vom maximalen CTCAE-Grad 5 auf.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ESMO 2019) (N=159)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=187)	Overall Safety (N=260)
UE, n (%)			
UE	154 (97)	176 (94)	247 (95)
Therapiebezogene ^a UE	125 (79)	141 (75)	194 (75)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	78 (49)	86 (46)	128 (49)
Therapiebezogene ^a UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	20 (13)	22 (12)	35 (13)
SUE	49 (31)	54 (29)	86 (33)
Therapiebezogene ^a SUE	7 (4)	8 (4)	13 (5)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	10 (6)	10 (5)	28 (11)
Therapiebezogene ^a UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (1)	2 (1)	6 (2)
UE vom CTCAE ^b - Grad 5	6 (4)	6 (3)	14 (5)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 21.1) kodiert. a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESMO: European Society for Medical Oncology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (16)			

Die Ergebnisse der ESMO 2019-Auswertungspopulation sind sehr konsistent zu den Ergebnissen der ePAS2-Auswertungspopulation. Auch hier fanden sich therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 lediglich bei 13% der Patienten. Insgesamt wiesen 79% mindestens ein

therapiebezogenes UE auf, 4% der Patienten therapiebezogene SUE. Therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wiesen 1% der Patienten auf. UE vom CTCAE-Grad 5 traten bei 4% der Patienten auf.

4.3.2.3.3.1.10.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-111: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen, n (%)			
UE Gesamt	92 (99)	133 (97)	203 (98)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (46)	59 (43)	85 (41)
PT: Anämie	28 (30)	34 (25)	55 (26)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	18 (19)	21 (15)	25 (12)
PT: Leukozytenanzahl erniedrigt	14 (15)	19 (14)	22 (11)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	7 (8)	14 (10)	21 (10)
SOC: Herz- erkrankungen	19 (20)	22 (16)	30 (14)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	9 (10)	10 (7)	12 (6)
SOC: Augen- erkrankungen	18 (19)	25 (18)	29 (14)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	75 (81)	103 (75)	146 (70)
PT: Übelkeit	29 (31)	39 (28)	59 (28)
PT: Obstipation	30 (32)	40 (29)	56 (27)
PT: Erbrechen	25 (27)	32 (23)	49 (24)
PT: Diarrhoe	29 (31)	37 (27)	48 (23)
PT: Abdominal- schmerz	15 (16)	18 (13)	27 (13)
PT: Flatulenz	11 (12)	11 (8)	12 (6)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66 (71)	85 (62)	131 (63)
PT: Ermüdung/ Fatigue	37 (40)	43 (31)	74 (36)
PT: Fieber	21 (23)	27 (20)	38 (18)
PT: Ödem peripher	16 (17)	19 (14)	19 (9)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	11 (12)	14 (10)	16 (8)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57 (61)	69 (50)	90 (43)
PT: Infektion der oberen Atemwege	15 (16)	20 (15)	21 (10)
PT: Nasopharyngitis	11 (12)	11 (8)	12 (6)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (29)	33 (24)	44 (21)
PT: Sturz	10 (11)	13 (9)	18 (9)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SOC: Untersuchungen	55 (59)	74 (54)	100 (48)
PT: Alanin-Amino- transferase erhöht	35 (38)	47 (34)	55 (26)
PT: Aspartat-Amino- transferase erhöht	32 (34)	43 (31)	55 (26)
PT: Gewicht erhöht	19 (20)	26 (19)	30 (14)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	10 (11)	17 (12)	22 (11)
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (10)	9 (7)	17 (8)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	45 (48)	64 (47)	105 (50)
PT: Appetit vermindert	8 (9)	13 (9)	27 (13)
SOC: Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	52 (56)	74 (54)	106 (51)
PT: Myalgie	15 (16)	24 (18)	34 (16)
PT: Arthralgie	13 (14)	19 (14)	29 (14)
PT: Schmerz in einer Extremität	17 (18)	21 (15)	27 (13)
PT: Muskelschwäche	12 (13)	15 (11)	26 (13)
PT: Rückenschmerzen	17 (18)	18 (13)	25 (12)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	61 (66)	88 (64)	128 (62)
PT: Schwindelgefühl	29 (31)	40 (29)	61 (29)
PT: Kopfschmerz	19 (20)	30 (22)	35 (17)
PT: Parästhesie	9 (10)	12 (9)	15 (7)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	10 (11)	13 (9)	13 (6)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	22 (24)	29 (21)	52 (25)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	32 (34)	37 (27)	54 (26)
PT: Harnwegs- infektion	16 (17)	16 (12)	21 (10)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (62)	72 (53)	107 (51)
PT: Husten	33 (35)	39 (28)	54 (26)
PT: Dyspnoe	17 (18)	19 (14)	37 (18)
PT: Nasenverstopfung	14 (15)	20 (15)	25 (12)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	45 (48)	58 (42)	79 (38)
PT: Trockene Haut	9 (10)	12 (9)	15 (7)
PT: Ausschlag	9 (10)	11 (8)	14 (7)
SOC: Gefäß-erkrankungen	23 (25)	28 (20)	42 (20)
PT: Hypertonie	9 (10)	11 (8)	21 (10)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

In der ePAS2-Auswertungspopulation waren die häufigsten auftretenden PTs (>20%) Fatigue (40%), ALT erhöht (38%) und AST erhöht (34%), Husten (35%), Obstipation (32%), Diarrhoe (31%), Übelkeit (31%), Schwindelgefühl (31%), Anämie (30%), Erbrechen (27%) sowie Fieber (23%). Bei den hier aufgeführten UE nach SOC und PT handelt es sich nicht um die rein therapiebezogenen UE. Daher stehen diese UE auch teilweise mit dem onkologischen Krankheitsbild in Zusammenhang.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ESMO 2019, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 19. Februar 2019)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ESMO 2019) (N=159)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=187)	Overall Safety (N=260)
UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen, n (%)			
UE Gesamt	154 (97)	176 (94)	247 (95)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	58 (36)	65 (35)	73 (28)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ESMO 2019) (N=159)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=187)	Overall Safety (N=260)
PT: Fatigue	51 (32)	54 (29)	85 (33)
PT: Aspartat-Amino- transferase erhöht	50 (31)	57 (30)	69 (27)
PT: Obstipation	50 (31)	54 (29)	70 (27)
PT: Husten	49 (31)	57 (30)	72 (28)
PT: Diarrhoe	46 (29)	51 (27)	62 (24)
PT: Anämie	44 (28)	48 (26)	69 (27)
PT: Schwindelgefühl	44 (28)	45 (24)	66 (25)
PT: Erbrechen	42 (26)	46 (25)	64 (25)
PT: Übelkeit	39 (25)	44 (24)	64 (25)
PT: Fieber	37 (23)	43 (23)	53 (20)
PT: Ödem peripher	30 (19)	30 (16)	41 (16)
PT: Kopfschmerz	27 (17)	34 (18)	39 (15)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	27 (17)	28 (15)	32 (12)
PT: Myalgie	26 (16)	31 (17)	41 (16)
PT: Abdominal- schmerz	25 (16)	27 (14)	36 (14)
PT: Gewicht erhöht	25 (16)	31 (17)	35 (13)
PT: Arthralgie	24 (15)	27 (14)	38 (15)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	24 (15)	26 (14)	29 (11)
PT: Infektion der oberen Atemwege	23 (14)	29 (16)	30 (12)
PT: Rückenschmerzen	22 (14)	23 (12)	31 (12)
PT: Dyspnoe	22 (14)	23 (12)	41 (16)
PT: Schmerz in einer Extremität	22 (14)	25 (13)	31 (12)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	21 (13)	24 (13)	31 (12)
PT: Harnwegs- infektion	20 (13)	22 (12)	27 (10)
PT: Nasenverstopfung	19 (12)	24 (13)	29 (11)
PT: Nasopharyngitis	18 (11)	19 (10)	21 (8)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	16 (10)	20 (11)	25 (10)
PT: Trockene Haut	16 (10)	18 (10)	21 (8)
PT: Ausschlag	15 (9)	18 (10)	20 (8)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ESMO 2019) (N=159)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=187)	Overall Safety (N=260)
PT: Muskelschwäche	14 (9)	17 (9)	27 (10)
PT: Appetit vermindert	13 (8)	15 (8)	29 (11)
PT: Hypertonie	13 (8)	15 (8)	25 (10)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 21.1) kodiert. ESMO: European Society for Medical Oncology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (16)			

Das Sicherheitsprofil erwies sich als konsistent, Art und Häufigkeit der häufigsten PTs in der ESMO 2019-Auswertung entsprechen denen der ePAS2-Population. Die häufigsten auftretenden PTs (>20%) waren ALT erhöht (36%), Fatigue (32%), AST erhöht (31%), Obstipation (31%), Husten (31%), Diarrhoe (29%), Anämie (28%), Schwindelgefühl (28%), Erbrechen (26%), Übelkeit (25%) und Fieber (23%).

4.3.2.3.3.1.10.3 Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT

Tabelle 4-113: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
UE vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen, n (%)			
UE vom CTCAE- Grad 3-4^a	51 (55)	61 (45)	103 (50)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie	21 (23) 9 (10)	24 (18) 10 (7)	37 (18) 20 (10)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	13 (14) 10 (11)	17 (12) 10 (7)	32 (15) 11 (5)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	7 (8)	7 (5)	14 (7)
PT: Hypo- phosphatämie	5 (5)	5 (4)	8 (4)
SOC: Untersuchungen	14 (15)	15 (11)	24 (12)
PT: Gewicht erhöht	6 (6)	6 (4)	7 (3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (17)	16 (12)	22 (11)
PT: Sepsis	5 (5)	5 (4)	5 (2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	5 (5)	5 (4)	8 (4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	6 (6)	6 (4)	12 (6)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (6)	8 (6)	12 (6)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. a: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

Zu den häufigsten UE vom CTCAE-Grad 3-4 in der ePAS2-Auswertungspopulation zählten die PT Anämie (10%), erniedrigte Neutrophilenzahl (11%), Hypophosphatämie (5%), erhöhtes Gewicht (6%) und Sepsis (5%). Die am häufigsten auftretenden SOC waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (23%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17%), Untersuchungen (15%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (14%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8%), Erkrankungen des Nervensystems (6%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6%) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen (5%).

4.3.2.3.3.1.10.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-114: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen, n (%)			
SUE	31 (33)	38 (28)	70 (34)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (11)	11 (8)	18 (9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10)	10 (7)	18 (9)
PT: Fieber	5 (5)	6 (4)	7 (3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (13)	12 (9)	19 (9)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4)	7 (5)	10 (5)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (8)	8 (6)	11 (5)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. ePAS: Extended Primary Analysis Set; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

Zu den häufigsten SUE unter Larotrectinib in der ePAS2-Auswertungspopulation zählte der PT Fieber (5%). Die am häufigsten auftretenden SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8%) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (4%).

4.3.2.3.3.1.10.5 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT, n (%)			
UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten	5 (5)	5 (4)	23 (11)
SOC: Herzerkrankungen	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Perikarderguss	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2)	2 (1)	6 (3)
PT: Abdominalschmerz	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Enterokutanfistel	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Darmperforation	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
PT: Übelkeit	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Dünndarmobstruktion	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
PT: Erbrechen	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1)	1 (1)	5 (2)
PT: Progression einer Erkrankung	1 (1)	1 (1)	3 (1)
PT: Asthenie	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Ermüdung	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
PT: Ikterus	1 (1)	1 (1)	1 (<1)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Zellulitis	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Untersuchungen	1 (1)	1 (1)	3 (1)
PT: Alanin-Amino- transferase erhöht	1 (1)	1 (1)	2 (1)
PT: Aspartat-Amino- transferase erhöht	1 (1)	1 (1)	2 (1)
PT: Amylase erhöht	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Lipase erhöht	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	0 (0)	0 (0)	3 (1)
PT: Dehydratation	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PT: Appetit vermindert	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Hyponatriämie	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Muskelschwäche	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Gutartige, böartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PT: Akute myeloische Leukämie	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Metastasen im Zentralnervensystem	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PT: Hirnödem	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Synkope	0 (0)	0 (0)	1 (<1)

SOC/PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PT: Dyspnoe	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Pleuraerguss	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

UE, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, waren für die ePAS2-Auswertungspopulation die folgenden PT: Progression einer Erkrankung (1%), ALT erhöht (1%), AST erhöht (1%), Darmperforation (1%), Ikterus und Dünndarmobstruktion (1%).

4.3.2.3.3.1.10.6 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Als UE von speziellem Interesse wurden neurologische Reaktionen einschließlich Schwindelgefühl, Gangstörungen und Parästhesien, sowie der Anstieg der Transaminasen, Neutropenien, Leukopenien und der Anstieg der alkalischen Phosphatase gewertet.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für neurologische unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
Neurologische UE von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einer der Auswertungspopulationen, n (%)			
Neurologische UE von speziellem Interesse	52 (56)	70 (51)	110 (53)
PT: Schwindelgefühl	29 (31)	40 (29)	61 (29)
PT: Parästhesie	9 (10)	12 (9)	15 (7)
PT: Angst	7 (8)	8 (6)	13 (6)
PT: Gangstörung	5 (5)	5 (4)	13 (6)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	10 (11)	13 (9)	13 (6)
PT: Periphere Neuropathie	6 (6)	6 (4)	8 (4)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

Neurologische UE von speziellem Interesse traten bei 56% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation auf. Zu den häufigsten neurologischen UE von speziellem Interesse ($\geq 5\%$) in der ePAS2-Auswertungspopulation zählten die PT Schwindelgefühl (31%), periphere sensorische Neuropathie (11%), Parästhesie (10%), Angst (8%), periphere Neuropathie (6%) und Gangstörung (5%).

Tabelle 4-117: Ergebnisse für neurologische unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4 nach PT - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
Neurologische UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4^a nach PT, n (%)			
Neurologische UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4	4 (4)	4 (3)	11 (5)
PT: Delirium	0 (0)	0 (0)	3 (1)
PT: Schwindelgefühl	1 (1)	1 (1)	2 (1)
PT: Gangstörung	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PT: Parästhesie	2 (2)	2 (1)	2 (1)
PT: Dysarthrie	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Enzephalopathie	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
PT: Verlust des Bewusstseins	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Gemütszustand verändert	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. a: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)			

Bei 4% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation traten neurologische UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4 auf (Parästhesie [2%], Schwindelgefühl [1%], Enzephalopathie [1%] und periphere sensorische Neuropathie [1%]).

Tabelle 4-118: Ergebnisse für neurologische unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach maximalem Schweregrad - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PT	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)				
	CTCAE- Grad 1	CTCAE- Grad 2	CTCAE- Grad 3	CTCAE- Grad 4	CTCAE- Grad 5
Neurologische UE von speziellem Interesse nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach maximalem Schweregrad, n (%)					
Neurologische UE von speziellem Interesse	31 (33)	17 (18)	3 (3)	1 (1)	0 (0)
PT: Schwindelgefühl	26 (28)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
PT: Parästhesie	5 (5)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
PT: Angst	5 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PT: Gangstörung	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	4 (4)	5 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
PT: Periphere Neuropathie	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (71)					

In der ePAS2-Auswertungspopulation waren die neurologischen UE von speziellem Interesse größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2 und daher nicht schwer. Neurologische UE von speziellem Interesse vom maximalen CTCAE-Grad 1 traten bei 33% der Patienten auf, 18% der Patienten wiesen maximal ein neurologisches UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 2 auf. 3% der Patienten wiesen neurologische UE von speziellem Interesse vom maximalen CTCAE-Grad 3 auf und ein Patient (1%) wies ein neurologisches UE von speziellem Interesse vom maximalen CTCAE-Grad 4 auf. Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 traten bei den neurologischen UE von speziellem Interesse nicht auf.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für andere unerwünschte Ereignisse (UE) von speziellem Interesse nach PT und maximalem Schweregrad - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PT nach maximalem Schweregrad ^a		Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (N=137)	Overall Safety (N=208)
Andere UE von speziellem Interesse nach PT und maximalem Schweregrad, n (%)				
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	Gesamt	54 (58)	71 (52)	91 (44)
	CTCAE-Grad 1	42 (45)	54 (39)	70 (34)
	CTCAE-Grad 2	8 (9)	11 (8)	14 (7)
	CTCAE-Grad 3	3 (3)	5 (4)	6 (3)
	CTCAE-Grad 4	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	Gesamt	50 (54)	69 (50)	98 (47)
	CTCAE-Grad 1	40 (43)	56 (41)	78 (38)
	CTCAE-Grad 2	7 (8)	9 (7)	13 (6)
	CTCAE-Grad 3	3 (3)	4 (3)	7 (3)
PT: Neutropenie	Gesamt	34 (37)	42 (31)	50 (24)
	CTCAE-Grad 1	7 (8)	10 (7)	14 (7)
	CTCAE-Grad 2	16 (17)	20 (15)	21 (10)
	CTCAE-Grad 3	9 (10)	10 (7)	11 (5)
	CTCAE-Grad 4	2 (2)	2 (1)	4 (2)
PT: Leukopenie	Gesamt	29 (31)	44 (32)	55 (26)
	CTCAE-Grad 1	19 (20)	34 (25)	39 (19)
	CTCAE-Grad 2	9 (10)	9 (7)	12 (6)
	CTCAE-Grad 3	1 (1)	1 (1)	2 (1)
	CTCAE-Grad 4	0 (0)	0 (0)	2 (1)
PT: Alkalische Phosphatase erhöht	Gesamt	33 (35)	40 (29)	63 (30)
	CTCAE-Grad 1	24 (26)	30 (22)	45 (22)
	CTCAE-Grad 2	7 (8)	8 (6)	13 (6)
	CTCAE-Grad 3	2 (2)	2 (1)	5 (2)
<p>UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert. a: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60)</p>				

Zu den anderen UE von speziellem Interesse gehörten eine Erhöhung der ALT (58%) und AST (54%), Neutropenie (37%), eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (35%) und Leukopenie (31%). Die auftretenden UE waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2 und daher nicht schwer.

4.3.2.3.3.2 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.**

Im Folgenden wurden Subgruppenanalysen wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben dargestellt. Die Subgruppenanalyse erfolgte auf Basis der ePAS2-Auswertungspopulation. Für die Analyse der Sicherheitsendpunkte wurden zusätzlich Ergebnisse der Overall Safety-Auswertungspopulation dargestellt. Eine Darstellung der Interaktionsterme war aufgrund des einarmigen Studiendesigns der drei relevanten Studien nicht möglich. Die Begründung der Wahl der Trennpunkte, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden, und die Kennzeichnung von a priori geplanten Subgruppenanalysen ist Abschnitt 4.2.5.5 dargestellt.

4.3.2.3.3.2.1 Gesamtüberleben – weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten	Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^a	OS-Rate (%) zu 6 Monaten ^a	OS-Rate (%) zu 12 Monaten ^a
Alter: Pädiatrische vs. erwachsene Patienten					
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	28	2 (7)	NE (5,49+; 27,63+)	100	91
Erwachsene Patienten (≥18 Jahre)	65	12 (18)	NE (0,95+; 40,71+)	89	87
Altersgruppen					
1 Monat-<2 Jahre	12	0 (0)	NE (5,49+; 26,71+)	100	100
2-<6 Jahre	7	0 (0)	NE (7,00+; 25,72+)	100	100
6-<12 Jahre	6	2 (33)	NE (6,97; 27,63+)	100	63
12-<18 Jahre	3	0 (0)	NE (12,06+; 13,80+)	100	100
18-<65 Jahre	47	8 (17)	NE (0,95+; 40,71+)	93	91
≥65 Jahre	18	4 (22)	NE (2,17+; 33,58+)	76	76

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten	Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^a	OS-Rate (%) zu 6 Monaten ^a	OS-Rate (%) zu 12 Monaten ^a
Geschlecht					
Männlich	49	5 (10)	NE (1,18; 37,19+)	94	92
Weiblich	44	9 (20)	NE (0,95+; 40,71+)	90	84
ECOG PS					
0	42	3 (7)	NE (1,84; 36,67+)	98	95
1	41	7 (17)	NE (0,95+; 40,71+)	92	89
2	10	4 (40)	NE (1,18; 27,63+)	70	58
Baseline-Krankheitsstatus					
Metastasiert	77	13 (17)	NE (0,95+; 40,71+)	92	87
Lokal fortgeschritten	16	1 (6)	NE (1,18; 26,71+)	94	94
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien					
0	21	1 (5)	NE (4,07; 33,15+)	95	95
1-2	46	8 (17)	NE (1,18; 40,71+)	91	85
≥3	26	5 (19)	NE (0,95+; 37,19+)	92	88
Primärdiagnose					
Weichteilsarkom ^b	21	3 (14)	NE (1,18; 40,71+)	95	85
Speicheldrüsenkarzinom	17	2 (12)	NE (4,07; 36,67+)	94	94
IFS	13	0 (0)	NE (5,49+; 26,71+)	100	100
Schilddrüsenkarzinom	10	2 (20)	NE (3,02; 33,41+)	90	90
Lungenkarzinom	7	1 (14)	NE (5,52+; 28,52+)	100	100
Melanom	7	2 (29)	8,44 (1,41+; 26,12+)	83	42

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten	Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^a	OS-Rate (%) zu 6 Monaten ^a	OS-Rate (%) zu 12 Monaten ^a
Kolorektalkarzinom	6	2 (33)	NE (2,17+; 28,78+)	60	60
GIST ^b	4	0 (0)	NE (12,88+; 37,19+)	100	100
Knochensarkom	2	0 (0)	NE (11,79+; 14,06+)	100	100
Gallengangskarzinom	2	1 (50)	NE (1,84; 28,55+)	50	50
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	0 (0)	NE (12,45+; 12,45+)	100	100
Appendixkarzinom	1	0 (0)	NE (7,66+; 7,66+)	100	NR
Mammakarzinom	1	0 (0)	NE (0,95+; 0,95+)	NR	NR
Pankreaskarzinom	1	1 (100)	14,13 (14,13; 14,13)	100	100

a: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.
b: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes OS angepasst.
+ Zensierte Beobachtung; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben
Quelle: (71)

Die Ergebnisse zum Endpunkt OS zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Das mediane OS wurde für die meisten Subgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die einzigen Subgruppen, in denen das mediane OS erreicht wurde, waren Melanom und Pankreaskarzinom. Für das Melanom betrug das mediane OS 8,44 Monate, für das Pankreaskarzinom waren es 14,13 Monate.

Bei pädiatrischen Patienten betrug die OS-Rate zu 6 Monaten 100%, bei erwachsenen Patienten betrug sie 89% (12 Monate: 91% bzw. 87%). Bei männlichen Patienten betrug die OS-Rate zu 6 Monaten 94%, bei weiblichen Patienten waren es 90% (12 Monate: 92% bzw. 84%). Auch hinsichtlich des ECOG PS zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (OS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 98%, 92% und 70% für ECOG PS 0, 1 und 2 bzw. 95%, 89% und 58% für 12 Monate). Für Patienten im metastasierten Stadium betrug die OS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate 92%, für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium waren es 94%

(12 Monate: 87% bzw. 94%). Für Patienten ohne vorherige systemische Therapie betrug die OS-Rate zu 6 Monaten 95%, für Patienten mit 1-2 vorherigen systemischen Therapien waren es 91% und für Patienten mit ≥ 3 vorherigen systemischen Therapien waren es 92% (12 Monate: 95%, 85% bzw. 88%). Für die am häufigsten auftretenden Primär Diagnosen ($N \geq 10$) betrug die OS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate mindestens 90% (6 Monate: Weichteilsarkom: 95%, Speicheldrüsenkarzinom: 94%, IFS: 100% und Schilddrüsenkarzinom: 90%; 12 Monate: 85%, 94%, 100% bzw. 90%).

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-121: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^b	PFS-Rate (%) zu 6 Monaten ^b	PFS-Rate (%) zu 12 Monaten ^b
Einschätzung gemäß IRC^a					
Alter: Pädiatrische vs. erwachsene Patienten					
Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)	28	7 (25)	NE (1,97; 20,90+)	89	71
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	65	27 (42)	27,40 (0,03+; 39,69+)	72	60
Altersgruppen					
1 Monat- < 2 Jahre	12	2 (17)	NE (3,58; 20,90+)	80	80
2- < 6 Jahre	7	2 (29)	NE (3,22+; 19,58+)	100	75
6- < 12 Jahre	6	3 (50)	10,94 (1,97; 13,67+)	83	44
12- < 18 Jahre	3	0 (0)	NE (9,20+; 13,80+)	100	100
18- < 65 Jahre	47	21 (45)	19,29 (0,03+; 39,69+)	75	59
≥ 65 Jahre	18	6 (33)	NE (1,48+; 32,95+)	65	65

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^b	PFS-Rate (%) zu 6 Monaten ^b	PFS-Rate (%) zu 12 Monaten ^b
Geschlecht					
Männlich	49	16 (33)	NE (0,46; 35,58+)	79	71
Weiblich	44	18 (41)	16,56 (0,03+; 39,69+)	74	54
ECOG PS					
0	42	12 (29)	NE (0,03+; 35,58+)	85	71
1	41	17 (41)	19,29 (0,03+; 39,69+)	70	61
2	10	5 (50)	10,94 (0,66; 14,62+)	70	44
Baseline-Krankheitsstatus					
Metastasiert	77	30 (39)	27,40 (0,03+; 39,69+)	78	63
Lokal fortgeschritten	16	4 (25)	NE (0,66; 20,90+)	69	69
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien					
0	21	7 (33)	27,40 (1,87; 32,95+)	80	74
1-2	46	15 (33)	NE (0,03+; 39,69+)	76	61
≥3	26	12 (46)	19,29 (0,72; 32,20+)	77	60
Primärdiagnose					
Weichteilsarkom ^c	21	8 (38)	27,40 (0,46; 39,69+)	80	69
Speicheldrüsenkarzinom	17	4 (24)	NE (0,72; 35,58+)	88	80
IFS	13	3 (23)	NE (3,22+; 20,90+)	83	69
Schilddrüsenkarzinom	10	4 (40)	NE (0,92; 31,38+)	70	70
Lungenkarzinom	7	1 (14)	NE (1,81+; 27,60)	100	80
Melanom	7	2 (29)	NE (0,03+; 24,84+)	53	53
Kolorektalkarzinom	6	4 (67)	5,36 (1,48+; 11,20+)	40	NE

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^b	PFS-Rate (%) zu 6 Monaten ^b	PFS-Rate (%) zu 12 Monaten ^b
GIST ^c	4	2 (50)	19,29 (10,87+; 21,75+)	100	67
Knochensarkom	2	2 (100)	7,39 (3,71; 11,07)	50	0
Gallengangskarzinom	2	1 (50)	NE (1,84; 13,67+)	50	50
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	0 (0)	NE (11,50+; 11,50+)	100	NE
Appendixkarzinom	1	1 (100)	3,48 (3,48; 3,48)	0	0
Mammakarzinom	1	1 (100)	0,95 (0,95; 0,95)	0	0
Pankreaskarzinom	1	1 (100)	7,20 (7,20; 7,20)	100	0

a: Auswertung basierend auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.
b: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.
c: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes PFS angepasst.
+ Zensierte Beobachtung; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Quelle: (71)

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Für die Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$), in denen das mediane PFS erreicht wurde, lag es zwischen 10,94 und 27,4 Monaten. Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug mindestens 65% in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$).

Bei pädiatrischen Patienten betrug die PFS-Rate zu 6 Monaten 89%, bei erwachsenen Patienten betrug sie 72% (12 Monate: 71% bzw. 60%). Bei männlichen Patienten betrug die PFS-Rate zu 6 Monaten 79%, bei weiblichen Patienten waren es 74% (12 Monate: 71% bzw. 54%). Auch hinsichtlich des ECOG PS zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 85%, 70% und 70% für ECOG PS 0, 1 und 2 bzw. 71%, 61% und 44% für 12 Monate). Für Patienten im metastasierten Stadium betrug die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate 78%, für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium waren es 69% (12 Monate: 63% bzw. 69%). Für Patienten ohne vorherige systemische Therapie betrug die PFS-Rate zu 6 Monaten 80%, für Patienten mit 1-2 vorherigen systemischen Therapien waren

es 76% und für Patienten mit ≥ 3 vorherigen systemischen Therapien waren es 77% (12 Monate: 74%, 61% bzw. 60%). Für die am häufigsten auftretenden Primärdiagnosen ($N \geq 10$) betrug das PFS zum Zeitpunkt 6 Monate mindestens 70% (6 Monate: Weichteilsarkom: 80%, Speicheldrüsenkarzinom: 88%, IFS: 83% und Schilddrüsenkarzinom: 70%; 12 Monate: 69%, 80%, 69% bzw. 70%).

4.3.2.3.3.2.2 Intraindividuelle Vergleich des progressionsfreien Überlebens

Tabelle 4-122: Intraindividuelle Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
Altersgruppen		
<i>Erwachsene Patienten</i>		
<i>GMI</i>		
N	42	42
MW (SD)	6,158 (10,702)	5,791 (10,394)
Median	2,648	2,680
(Min; Max)	(0,01; 48,75)	(0,01; 48,75)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	14 (33,3)	14 (33,3)
1 bis <1,33	1 (2,4)	2 (4,8)
$\geq 1,33$	27 (64,3)	26 (61,9)
<i>Pädiatrische Patienten</i>		
<i>GMI</i>		
N	11	11
MW (SD)	8,780 (11,816)	6,792 (8,543)
Median	3,641	5,459
(Min; Max)	(0,97; 36,33)	(0,50; 31,11)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (9,1)	1 (9,1)
1 bis <1,33	1 (9,1)	1 (9,1)
$\geq 1,33$	9 (81,8)	9 (81,8)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
Geschlecht		
Männlich		
<i>GMI</i>		
N	22	22
MW (SD)	7,418 (11,677)	6,435 (11,193)
Median	3,008	2,871
(Min; Max)	(0,52; 48,75)	(0,50; 48,75)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	4 (18,2)	4 (18,2)
1 bis <1,33	2 (9,1)	2 (9,1)
≥1,33	16 (72,7)	16 (72,7)
Weiblich		
<i>GMI</i>		
N	31	31
MW (SD)	6,194 (10,439)	5,689 (9,184)
Median	2,304	2,710
(Min; Max)	(0,01; 43,14)	(0,01; 43,14)
<i>GMI Kategorien, n(%)</i>		
<1	11 (35,5)	11 (35,5)
1 bis <1,33	0	1 (3,2)
≥1,33	20 (64,5)	19 (61,3)
ECOG PS		
ECOG PS 0		
<i>GMI</i>		
N	22	22
MW (SD)	5,155 (8,994)	3,923 (6,401)
Median	2,759	2,759
(Min; Max)	(0,01; 36,33)	(0,01; 31,11)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	5 (22,7)	5 (22,7)
1 bis <1,33	2 (9,1)	2 (9,1)
≥1,33	15 (68,2)	15 (68,2)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
ECOG PS 1		
<i>GMI</i>		
N	23	23
MW (SD)	7,784 (13,220)	8,043 (13,536)
Median	2,006	2,006
(Min; Max)	(0,07; 2,006)	(0,03; 48,75)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	9 (39,1)	9 (39,1)
1 bis <1,33	0	1 (4,3)
≥1,33	14 (60,9)	13 (56,5)
ECOG PS 2		
<i>GMI</i>		
N	8	8
MW (SD)	7,847 (8,606)	5,833 (3,490)
Median	5,397	6,435
(Min; Max)	(0,42; 27,10)	(0,42; 10,73)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (12,5)	1 (12,5)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	7 (87,5)	7 (87,5)
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien		
<i>1 vorherige systemische Therapie</i>		
<i>GMI</i>		
N	13	13
MW (SD)	5,898 (9,568)	5,811 (8,106)
Median	2,650	3,261
(Min; Max)	(0,42; 36,33)	(0,42; 31,11)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	2 (15,4)	2 (15,4)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	11 (84,6)	11 (84,6)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
2 vorherige systemische Therapien		
<i>GMI</i>		
N	16	16
MW (SD)	7,210 (12,461)	5,712 (11,572)
Median	1,320	1,122
(Min; Max)	(0,01; 43,14)	(0,01; 43,14)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	7 (43,8)	7 (43,8)
1 bis <1,33	1 (6,3)	2 (12,5)
≥1,33	8 (50,0)	7 (43,8)
≥3 vorherige systemische Therapien		
<i>GMI</i>		
N	24	24
MW (SD)	6,799 (10,858)	6,292 (10,145)
Median	3,207	3,249
(Min; Max)	(0,07; 48,75)	(0,07; 48,75)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	6 (25,0)	6 (25,0)
1 bis <1,33	1 (4,2)	1 (4,2)
≥1,33	17 (70,8)	17 (70,8)
Primärdiagnose		
Weichteilsarkom		
<i>GMI</i>		
N	11	11
MW (SD)	14,772 (15,852)	10,387 (13,898)
Median	7,051	5,644
(Min; Max)	(0,52; 43,14)	(0,50; 43,14)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	2 (18,2)	2 (18,2)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	9 (81,8)	9 (81,8)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
<i>Speicheldrüsenkarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	4	4
MW (SD)	1,800 (1,886)	1,799 (1,884)
Median	1,536	1,536
(Min; Max)	(0,08; 4,05)	(0,08; 4,05)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	2 (50,0)	2 (50,0)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	2 (50,0)	2 (50,0)
<i>IFS</i>		
<i>GMI</i>		
N	3	3
MW (SD)	3,405 (2,182)	3,405 (2,182)
Median	3,641	3,641
(Min; Max)	(1,12; 5,46)	(1,12; 5,46)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	0	0
1 bis <1,33	1 (33,3)	1 (33,3)
≥1,33	2 (66,7)	2 (66,7)
<i>Schilddrüsenkarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	6	6
MW (SD)	4,417 (3,644)	4,417 (3,644)
Median	3,008	3,008
(Min; Max)	(0,42; 10,73)	(0,42; 10,73)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (16,7)	1 (16,7)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	5 (83,3)	5 (83,3)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
<i>Lungenkarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	7	7
MW (SD)	9,415 (17,431)	9,876 (17,356)
Median	3,272	3,272
(Min; Max)	(0,07; 48,75)	(0,07; 48,75)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (14,3)	1 (14,3)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	6 (85,7)	6 (85,7)
<i>Melanom</i>		
<i>GMI</i>		
N	5	5
MW (SD)	1,392 (0,999)	1,028 (1,205)
Median	1,433	0,425
(Min; Max)	(0,01; 2,37)	(0,01; 2,37)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	2 (40,0)	3 (60,0)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	3 (60,0)	2 (40,0)
<i>Kolorektalkarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	6	6
MW (SD)	1,230 (0,934)	1,310 (0,912)
Median	0,993	1,122
(Min; Max)	(0,18; 2,65)	(0,18; 2,71)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	3 (50,0)	2 (33,3)
1 bis <1,33	1 (16,7)	2 (33,3)
≥1,33	2 (33,3)	2 (33,3)
<i>GIST</i>		
<i>GMI</i>		
N	5	5
MW (SD)	11,751 (6,527)	12,767 (8,692)
Median	9,130	9,130
(Min; Max)	(4,73; 18,73)	(3,23; 22,60)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	0	0
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	5 (100)	5 (100)
<i>Knochensarkom</i>		
<i>GMI</i>		
N	1	1
MW (SD)	0,651 (NA)	0,651 (NA)
Median	0,651	0,651
(Min; Max)	(0,65; 0,65)	(0,65; 0,65)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (100)	1 (100)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	0	0
<i>Gallengangskarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	2	2
MW (SD)	1,310 (0,976)	2,337 (1,974)
Median	1,310	2,337
(Min; Max)	(0,62; 2,00)	(0,94; 3,73)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (50,0)	1 (50,0)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	1 (50,0)	1 (50,0)
<i>Appendixkarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	1	1
MW (SD)	0,520 (NA)	0,520 (NA)
Median	0,520	0,520
(Min; Max)	(0,52; 0,52)	(0,52; 0,52)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (100)	1 (100)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	0	0

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
<i>Mammakarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	1	1
MW (SD)	0,414 (NA)	0,414 (NA)
Median	0,414	0,414
(Min; Max)	(0,41; 0,41)	(0,41; 0,41)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	1 (100)	1 (100)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	0	0
<i>Pankreaskarzinom</i>		
<i>GMI</i>		
N	1	1
MW (SD)	5,586 (NA)	7,552 (NA)
Median	5,586	7,552
(Min; Max)	(5,59; 5,59)	(7,55; 7,55)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	0	0
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	1 (100)	1 (100)
Ansprechen auf die Therapie mit Larotrectinib		
<i>Responder</i>		
<i>GMI</i>		
N	39	33
MW (SD)	8,654 (12,113)	7,132 (9,491)
Median	3,641	3,272
(Min; Max)	(0,07; 48,75)	(0,007; 43,14)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	8 (20,5)	5 (15,2)
1 bis <1,33	2 (5,1)	2 (6,1)
≥1,33	29 (74,4)	26 (78,8)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
<i>Non-Responder</i>		
<i>GMI</i>		
N	14	20
MW (SD)	1,264 (1,044)	4,130 (10,695)
Median	1,138	1,074
(Min; Max)	(0,01; 3,26)	(0,01; 48,75)
<i>GMI Kategorien, n (%)</i>		
<1	7 (50,0)	10 (50,0)
1 bis <1,33	0	1 (5,0)
≥1,33	7 (50,0)	9 (45,0)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; GMI: Growth Modulation Index; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

In Tabelle 4-122 sind die Ergebnisse zum intraindividuellen Vergleich der TTP und des PFS für die Subgruppen Alter, Geschlecht, ECOG PS, Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, Primärdiagnose und nach Ansprechen auf die Therapie mit Larotrectinib dargestellt. Der Anteil an Patienten mit einem GMI $\geq 1,33$ war über alle Subgruppen hinweg hoch. Zudem sind die Resultate über alle Subgruppen mit einer ausreichenden Patientenzahl hinweg konsistent zu denen der Gesamtpopulation.

Im Folgenden werden die Analysen zum GMI gemäß IRC-Bewertung dargestellt. Sowohl bei pädiatrischen Patienten als auch bei erwachsenen Patienten war das PFS unter der Therapie mit Larotrectinib im Vergleich zur TTP unter der Vortherapie bei der Mehrzahl der Patienten (81,8% bzw. 61,9%) um mindestens ein Drittel verlängert. Bei nur einem pädiatrischen Patienten war das PFS unter der Therapie mit Larotrectinib kürzer als die TTP unter der Vortherapie. Sowohl bei männlichen Patienten als auch bei weiblichen Patienten war das PFS unter der Therapie mit Larotrectinib im Vergleich zur TTP unter der Vortherapie bei der Mehrzahl der Patienten (72,7% bzw. 61,3%) um mindestens ein Drittel verlängert. Auch für Patienten mit ECOG PS 0, 1 oder 2 zeigte sich jeweils für die Mehrheit der Patienten, dass das PFS unter der Therapie mit Larotrectinib um mindestens ein Drittel länger war als die TTP unter der Vortherapie (68,2%, 56,5% und 87,5%). Die Mehrheit der Patienten mit 1 oder ≥ 3 vorherigen systemischen Therapien zeigten ebenfalls ein PFS unter Larotrectinib, das um mindestens ein Drittel länger war als unter der Vortherapie (84,6% bzw. 70,8%). Für Patienten mit zwei Vortherapien betrug der Anteil 43,8%.

Bei Primärdiagnosen, bei denen mindestens fünf Patienten für diese Analyse ausgewertet wurden, zeigte sich bei Weichteilsarkom (81,8%), Schilddrüsenkarzinom (83,3%), Lungenkarzinom (85,7%) und GIST (100%) bei der Mehrheit der Patienten eine Verlängerung des PFS unter Larotrectinib um ein Drittel oder mehr im Vergleich zur Vortherapie. Bei

Patienten mit Melanom (N=5) betrug der Anteil 40% und bei Patienten mit Kolorektalkarzinom (N=6) betrug er 33,3%.

Bei Patienten mit Ansprechen auf Larotrectinib betrug der Anteil an Patienten mit einer Verlängerung des PFS unter Larotrectinib im Vergleich zur Vortherapie um mindestens ein Drittel 78,8%, bei Patienten ohne Ansprechen auf Larotrectinib wiesen 50% der Patienten ein PFS auf, das mindestens genau so lang war wie unter der Vortherapie.

In Abbildung 47 und Abbildung 48 sind Wasserfallplots des intraindividuellen Vergleichs nach Alter und Primärdiagnose dargestellt.

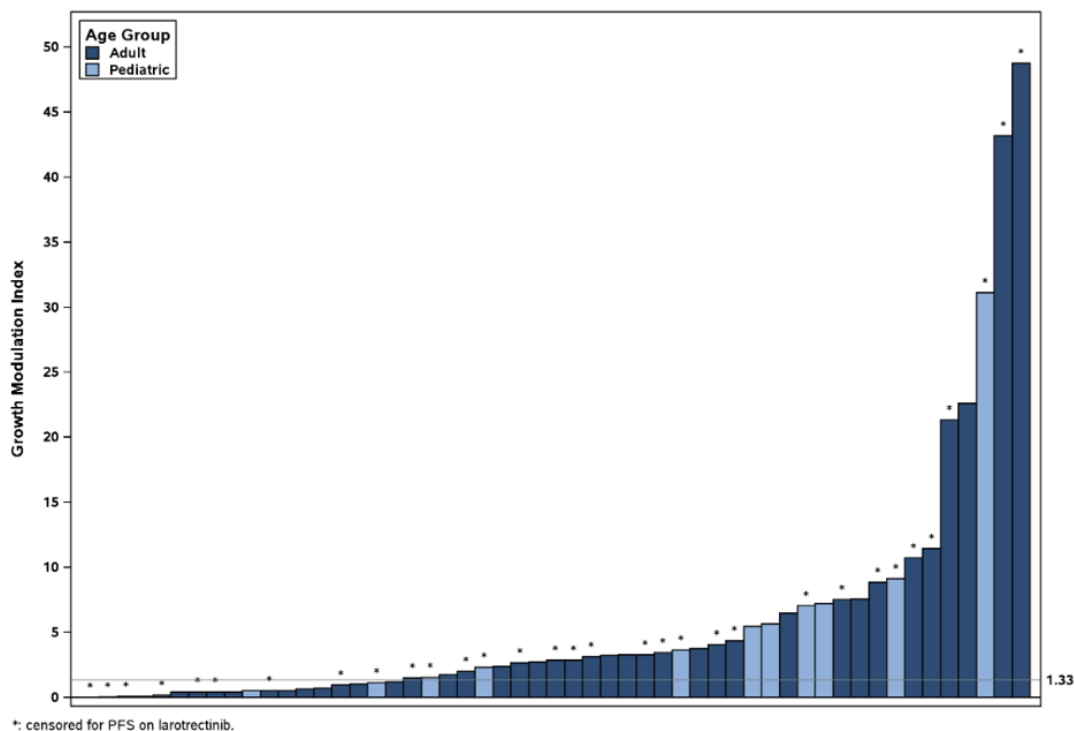


Abbildung 47: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs nach Alter (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

* Zensierte Patienten

ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (68)

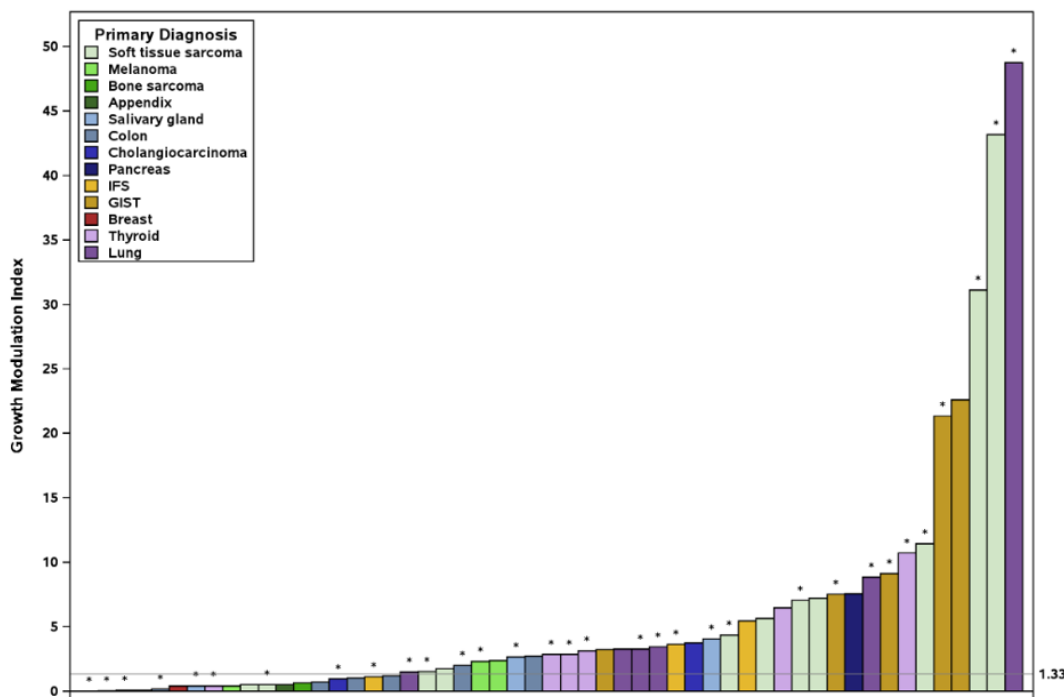


Abbildung 48: Wasserfallplot des intraindividuellen Vergleichs nach Primärdiagnose (Einschätzung gemäß IRC) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

* Zensierte Patienten

ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee

Quelle: (68)

4.3.2.3.2.3 Morbidität: Gesamtansprechrage – weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Gesamtansprechrage (ORR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Subgruppe Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)			
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit CR, sCR oder PR ^a	ORR (%)	(95%-KI) ^b
Alter: Pädiatrische vs. erwachsene Patienten				
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	28	23	82	(63; 94)
Erwachsene Patienten (≥18 Jahre)	65	44	68	(55; 79)

Subgruppe Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)			
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit CR, sCR oder PR ^a	ORR (%)	(95%-KI) ^b
Altersgruppen				
1 Monat-<2 Jahre	12	12	100	(74; 100)
2-<6 Jahre	7	6	86	(42; 100)
6-<12 Jahre	6	2	33	(4; 78)
12-<18 Jahre	3	3	100	(29; 100)
18-<65 Jahre	47	34	72	(57; 84)
≥65 Jahre	18	10	56	(31; 78)
Geschlecht				
Männlich	49	39	80	(66; 90)
Weiblich	44	28	64	(48; 78)
ECOG PS				
0	42	34	81	(66; 91)
1	41	27	66	(49; 80)
2	10	6	60	(26; 88)
Baseline-Krankheitsstatus				
Metastasiert	77	53	69	(57; 79)
Lokal fortgeschritten	16	14	88	(62; 98)
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien				
0	21	17	81	(58; 95)
1-2	46	30	65	(50; 79)
≥3	26	20	77	(56; 91)
Primärdiagnose				
Weichteilsarkom ^c	21	17	81	NR
Speicheldrüsenkarzinom	17	15	88	(64; 99)
IFS	13	12	92	(64; 100)
Schilddrüsenkarzinom	10	7	70	(35; 93)
Lungenkarzinom	7	5	71	(29; 96)
Melanom	7	3	43	(10; 82)
Kolorektalkarzinom	6	2	33	(4; 78)
GIST ^c	4	4	100	NR
Knochensarkom	2	1	50	(1; 99)
Gallengangskarzinom	2	0	0	NE
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	1	100	(3; 100)

Subgruppe Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)			
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit CR, sCR oder PR ^a	ORR (%)	(95%-KI) ^b
Appendixkarzinom	1	0	0	NE
Mammakarzinom	1	0	0	NE
Pankreaskarzinom	1	0	0	NE
Pathognomonische Karzinome für <i>NTRK</i>-Genfusion				
IFS	13	12	92	(64; 100)
Speicheldrüsenkarzinom	10	8	80	(44; 97)
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	1	100	(3; 100)
<i>NTRK</i>-Genfusion				
<i>NTRK1</i>	41	26	63	(47; 78)
<i>NTRK2</i>	3	1	33	(1; 91)
<i>NTRK3</i>	49	40	82	(68; 91)
<i>NTRK</i>-Genfusion Isoform				
<i>ETV6-NTRK3</i>	43	36	84	(69; 93)
<i>TPM3-NTRK1</i>	17	12	71	(44; 90)
<i>LMNA-NTRK1</i>	10	6	60	(26; 88)
<i>TPR-NTRK1</i>	3	1	33	(1; 91)
<i>IRF2BP2-NTRK1</i>	2	2	100	(16; 100)
<i>SQSTM1-NTRK1</i>	2	2	100	(16; 100)
<i>SQSTM1-NTRK3</i>	2	1	50	(1; 99)
<i>CTRC-NTRK1</i>	1	0	0	NE
<i>EML4-NTRK3</i>	1	0	0	NE
<i>GNAQ-NTRK2</i>	1	0	0	NE
<i>GON4L-NTRK1</i>	1	0	0	NE
<i>MYO5A-NTRK3</i>	1	1	100	(3; 100)
<i>NFASC-NTRK1</i>	1	0	0	NE
<i>PDE4DIP-NTRK1</i>	1	1	100	(3; 100)
<i>PLEKHA6-NTRK1</i>	1	0	0	NE
<i>PPL-NTRK1</i>	1	1	100	(3; 100)
<i>SPECCIL-NTRK3</i>	1	1	100	(3; 100)
<i>STRN-NTRK2</i>	1	1	100	(3; 100)
<i>TPM4-NTRK3</i>	1	1	100	(3; 100)
<i>TRAF2-NTRK2</i>	1	0	0	NE
<i>TRIM63-NTRK1</i>	1	1	100	(3; 100)

Subgruppe Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)			
	Anzahl an Patienten	Anzahl an Patienten mit CR, sCR oder PR ^a	ORR (%)	(95%-KI) ^b
Abstammung				
Kaukasisch	65	46	71	(58; 81)
Andere	20	17	85	(62; 97)
Asiatisch	4	3	75	(19; 99)
Dunkelhäutig/ afro- amerikanisch	4	1	25	(1; 81)
Bestes Gesamtansprechen (BOR) unter der letzten systemischen Therapie				
CR	3	2	67	(9; 99)
PR	3	1	33	(1; 91)
Stable Disease	27	21	78	(58; 91)
PD	12	8	67	(35; 90)
Andere	48	35	73	(58; 85)
Larotrectinib Startdosis bei erwachsenen Patienten (≥18 Jahre)				
100 mg BID	63	42	67	(54; 78)
150 mg BID	2	2	100	(16; 100)
Larotrectinib Zieldosis bei pädiatrischen Patienten (<18 Jahre)				
Kohorte1: 9,6-55 mg/m ² BID	3	3	100	(29; 100)
Kohorte2: 17,3- 120 mg/m ² BID	6	6	100	(54; 100)
Kohorte 3: 100 mg/m ² BID	19	14	74	(49; 91)
<p>a: Auswertung basierend auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1. b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt. c: Ein GIST Patient wurde als Weichteilsarkom Patient umklassifiziert. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes ORR angepasst.</p> <p>BID: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechrate; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response</p> <p>Quelle: (61, 71)</p>				

Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Hohe Ansprechraten wurden unabhängig vom Alter (pädiatrische Patienten: 82%, erwachsene Patienten: 68%), Geschlecht (männlich: 80%, weiblich: 64%), Abstammung (kaukasisch: 71%, asiatisch: 75%, dunkelhäutig/ afroamerikanisch: 25%, andere: 85%), ECOG PS (ECOG PS 0, 81%, ECOG PS 1: 66%, ECOG PS 2: 60%), für *NTRK*-Genfusionen pathognomonische Karzinome (IFS: 92%, Speicheldrüsenkarzinom: 80%, kongenitales

mesoblastisches Nephrom: 100%), betroffene *NTRK*-Gene (*NTRK1*: 63%, *NTRK2*: 33%, *NTRK3*: 82%), *NTRK*-Genfusion Isoform, Baseline-Krankheitsstatus (metastasiert: 69%, lokal fortgeschritten: 88%), Anzahl an vorherigen systemischen Therapien (0: 81%, 1-2: 65%, ≥ 3 : 77%), BOR unter der letzten systemischen Therapie (CR: 67%, PR: 33%, Stable Disease: 78%, PD: 67% und andere: 73%) sowie der Larotrectinib-Startdosis bei pädiatrischen (Kohorte 1: 100%, Kohorte 2: 100% und Kohorte 3: 74%) und erwachsenen Patienten (100 mg BID: 67%, 150 mg BID: 100%) beobachtet. Hohe Ansprechraten wurden zudem bei einem breiten Spektrum an verschiedenen Tumorarten beobachtet. Für die häufigsten Primärdiagnosen lag die ORR bei mindestens 70% (Weichteilsarkom: 81%, Speicheldrüsenkarzinom: 88%, IFS: 92%, Schilddrüsenkarzinom: 70%).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Gesamtansprechraten (ORR) nach gleichzeitig bestehenden weiteren onkogenen Aberrationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2 [Patienten mit zusätzlicher molekularen Charakterisierung], Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Subgruppe Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (Patienten mit zusätzlicher molekularen Charakterisierung, 30. Juli 2018 (N=85))				
	CR/PR n (% ^a) N=59	Stable Disease n (% ^a) N=14	PD n (% ^a) N=9	NE n (% ^a) N=3	ORR, n/N (% ^b)
Weitere zusätzliche onkogenen Modifikationen					
Nein	31 (52,5)	4 (28,6)	1 (11)	1 (33)	31/37 (84)
Ja	28 (47,5)	10 (71,4)	8 (88,9)	2 (66)	28/48 (58,3)
1. Zugelassene Behandlung für die Tumorart vorhanden	1 (1,7) MSI-hoch CRC (PR)	1 (7,1) MSI-hoch CRC	-	-	-
2. Zugelassene Behandlung für andere Tumorart vorhanden	-	1 (7,1) ABL1 IFS	1 (11%) BRAFV600E Schilddrüse	-	-
3. Überzeugende klinische Evidenz bei anderen Tumorarten	4 (6,8) 2 PIK3CA IFS (PR) und Speichel- drüsen- karzinom (CR) 1 FGFR1 Weichteil- sarkom (CR) 1 Flt3-IDT Speichel- drüsen- karzinom (PR)	2 (14) 1 PTCH1 CRC 1 MDM2 Gallengangs- karzinom	2 (22%) NRASQ61 Schilddrüse AKTE17K Brust	1 (33) 1 PTCH1+ PTEN (Lev. 4)	-

Subgruppe Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (Patienten mit zusätzlicher molekularen Charakterisierung, 30. Juli 2018 (N=85))				
	CR/PR n (% ^a) N=59	Stable Disease n (% ^a) N=14	PD n (% ^a) N=9	NE n (% ^a) N=3	ORR, n/N (% ^b)
4. Biologische Evidenz mit hypothetischen therapeutischen Implikationen	10 (17) 6 CDKN2A/B 2 CDKNA2 1 PTEN 1 PTEN+ CDKN2A	2 (14) 2 CDKN2A/B	3 (33) 2 CDKN2A/B 1 CDKN2A/B + PTEN+NF1	-	-
R1. SOC-Biomarker assoziiert mit Resistenz	-	1 (7,1) KRAS CRC	-	-	-
R2. Überzeugende Evidenz eines Resistenz- mechanismus in der Indikation	1 (1,7) Met Expression Lunge	-	1 (11) "Long list of genes with amplification and deletion"	-	-
Präklinischer Nachweis der onkogenen Rolle	12 (20) Single /combinations of, e.g.: MAP2K4, MAP3K6, TP53, TERT, KDM5C, PAX5, SETD2, DNMT3A, CTNNB1, MDM4, RAF1	3 (21) 1 TP53 1 ARID1A 1 TP53+ NOTCH1	1 (11) SMARCA4	1 (33) ARID2	-
<p>a: Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Kategorie des Ansprechens. b: Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten in der jeweiligen Subgruppe. CR: Vollständiges Ansprechen; CRC: Kolorektalkarzinom; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; ORR: Gesamtansprechrage; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; SoC: Standard of Care; NE: Nicht auswertbar Quelle: (73)</p>					

Für insgesamt 85 Patienten lagen neben des Nachweises der *NTRK*-Genfusion weitere molekulargenetische oder immunhistochemische Befunde für andere onkogene Marker vor. Für die 48 Patienten mit zusätzlichen onkogenen Aberrationen zeigte sich eine ORR von 58,3%, die 37 Patienten ohne zusätzliche onkogene Aberrationen wiesen eine ORR von 84% auf. Die Ansprechrate war für beide Patientengruppen hoch. Darüber hinaus konnte keine Assoziation mit einem bestimmten onkogenen Marker oder Tumorart und dem klinischen Ansprechen bei Patienten festgestellt werden.

4.3.2.3.3.2.4 Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

Die TTR betrug bei über 80% der Patienten ≤ 2 Monate. Der Endpunkt TTR wurde in einem sogenannten Wasserfallplot auf Patientenebene visualisiert (siehe Abbildung 18). Daher wurde auf eine weitere Subgruppenanalyse verzichtet.

4.3.2.3.3.2.5 Morbidität: Dauer des Gesamtansprechens – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Dauer des Gesamtansprechens (DOR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten mit CR/sCR/PR ^{a,b}	Anzahl an Patienten ohne nach- folgende Progres- sion/Tod, n (%)	Mediane Dauer des Gesamt- ansprechens in Monaten (Q1; Q3) ^c	DOR-Rate (%) zu 6 Monaten ^c	DOR-Rate (%) zu 12 Monaten ^c
Einschätzung gemäß IRC					
Alter: Pädiatrische vs. erwachsene Patienten					
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	23	18 (78)	NE (1,58+; 17,28+)	84	65
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	44	32 (73)	NE (1,87+; 38,70+)	90	79
Altersgruppen					
1 Monat- <2 Jahre	12	10 (83)	NE (1,87+; 17,28+)	79	79
2- <6 Jahre	6	4 (67)	NE (1,58+; 15,67+)	100	50
6- <12 Jahre	2	1 (50)	NE (5,59; 12,02+)	50	50
12- <18 Jahre	3	3 (100)	NE (7,39+; 12,06+)	100	100
18- <65 Jahre	34	22 (65)	25,63 (3,71; 38,70+)	88	73
≥ 65 Jahre	10	10 (100)	NE (1,87+; 27,66+)	100	100
Geschlecht					
Männlich	39	32 (82)	NE (1,87+; 33,68+)	97	83
Weiblich	28	18 (64)	25,63 (1,58+; 38,70+)	76	65

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten mit CR/sCR/PR ^{a,b}	Anzahl an Patienten ohne nach- folgende Progres- sion/Tod, n (%)	Mediane Dauer des Gesamt- ansprechens in Monaten (Q1; Q3) ^c	DOR-Rate (%) zu 6 Monaten ^c	DOR-Rate (%) zu 12 Monaten ^c
ECOG PS					
0	34	26 (76)	NE (1,87+; 33,68+)	94	72
1	27	19 (70)	25,63 (1,58+; 38,70+)	84	78
2	6	5 (83)	NE (3,91+; 12,88+)	80	80
Baseline-Krankheitsstatus					
Metastasiert	53	38 (72)	NE (3,71+; 38,70+)	90	75
Lokal fortgeschritten	14	12 (86)	NE (1,58+; 17,28+)	79	79
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien					
0	17	13 (76)	25,63 (1,87+; 27,66+)	93	86
1-2	30	24 (80)	NE (1,58+; 38,70+)	88	71
≥3	20	13 (65)	NE (3,71; 29,80+)	85	72
Primärdiagnose					
Weichteilsarkom	16 ^d	12 (75)	25,63 (1,87+; 38,70+)	85	77
Speicheldrüsen- karzinom	15	13 (87)	NE (3,71+; 33,68+)	100	91
IFS	12	9 (75)	NE (1,58+; 17,28+)	80	60
Schilddrüsenkarzinom	7	5 (71)	NE (3,71; 29,80+)	86	86
Lungenkarzinom	5	4 (80)	NE (7,39+; 25,79+)	100	75
Melanom	3	2 (67)	NE (1,87+; 23,20+)	50	50
Kolorektalkarzinom	2	1 (50)	NE (5,55; 9,17+)	50	NE
GIST	5 ^d	3 (60)	17,35 (7,39+; 20,01+)	100	75

Subgruppe Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)				
	Anzahl an Patienten mit CR/sCR/PR ^{a,b}	Anzahl an Patienten ohne nach- folgende Progres- sion/Tod, n (%)	Mediane Dauer des Gesamt- ansprechens in Monaten (Q1; Q3) ^c	DOR-Rate (%) zu 6 Monaten ^c	DOR-Rate (%) zu 12 Monaten ^c
Knochensarkom	1	0 (0)	9,49 (9,49; 9,49)	100	0
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	1 (100)	NE (9,79+; 9,79+)	100	NE

a: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.
b: BOR wurde basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen klassifiziert.
c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.
d: Ein GIST Patient wurde als Weichteilsarkom Patient umklassifiziert. Die Analyse lag für die Subgruppenanalyse des Endpunktes DOR nicht vor.
+ Zensierte Beobachtung; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; IRC: Independent Review Committee; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; sCR: Surgical Complete Response
Quelle: (61, 71)

Die Ergebnisse zum Endpunkt DOR zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Die mediane DOR wurde für die meisten Subgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Für die Subgruppen, für die die mediane DOR bereits erreicht wurde, lag sie zwischen 9,49 und 25,63 Monaten. Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate war hoch und betrug in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$) mindestens 76%. Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$) mindestens 60%.

Bei pädiatrischen Patienten betrug die DOR-Rate zu 6 Monaten 84%, bei erwachsenen Patienten betrug sie 90% (12 Monate: 65% bzw. 79%). Bei männlichen Patienten betrug die DOR-Rate zu 6 Monaten 97%, bei weiblichen Patienten waren es 76% (12 Monate: 83% bzw. 65%). Auch hinsichtlich des ECOG PS zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede (DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 94%, 84% und 80% für ECOG PS 0, 1 und 2; 12 Monate: 72%, 78% bzw. 80%). Für Patienten im metastasierten Stadium betrug die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate 90%, für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium waren es 79% (12 Monate: 75% bzw. 79%). Für Patienten ohne vorherige systemische Therapie betrug die DOR-Rate zu 6 Monaten 93%, für Patienten mit 1-2 vorherigen systemischen Therapien waren es 88% und für Patienten mit ≥ 3 vorherigen systemischen Therapien waren es 85% (12 Monate: 86%, 71% bzw. 72%). Für die am häufigsten auftretenden Primärdiagnosen ($N \geq 10$) betrug die DOR zum Zeitpunkt 6 Monate mindestens 80% (12 Monate mindestens 60%).

4.3.2.3.2.6 Morbidität: Bestes Gesamtansprechen – weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-126: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)						
	Anzahl auswert- barer Patienten	CR n (%)	sCR n (%)	PR n (%)	Stable Disease n (%)	PD n (%)	NE n (%)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^a basierend auf IRC-Bewertung							
Alter: Pädiatrische vs. erwachsene Patienten							
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	28	4 (14)	1 (4)	18 (64)	4 (14)	1 (4)	0 (0)
Erwachsene Patienten (≥18 Jahre)	65	11 (17)	0 (0)	33 (51)	10 (15)	8 (12)	3 (5)
Altersgruppen							
1 Monat-<2 Jahre	12	2 (17)	1 (8)	9 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2-<6 Jahre	7	1 (14)	0 (0)	5 (71)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
6-<12 Jahre	6	0 (0)	0 (0)	2 (33)	3 (50)	1 (17)	0 (0)
12-<18 Jahre	3	1 (33)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
18-<65 Jahre	47	9 (19)	0 (0)	25 (53)	5 (11)	5 (11)	3 (6)
≥65 Jahre	18	2 (11)	0 (0)	8 (44)	5 (28)	3 (17)	0 (0)
Geschlecht							
Männlich	49	10 (20)	1 (2)	28 (57)	5 (10)	5 (10)	0 (0)
Weiblich	44	5 (11)	0 (0)	23 (52)	9 (20)	4 (9)	3 (7)
ECOG PS							
0	42	10 (24)	1 (2)	23 (55)	4 (10)	2 (5)	2 (5)
1	41	5 (12)	0 (0)	22 (54)	8 (20)	5 (12)	1 (2)
2	10	0 (0)	0 (0)	6 (60)	2 (20)	2 (20)	0 (0)
Baseline-Krankheitsstatus							
Metastasiert	77	13 (17)	0 (0)	40 (52)	13 (17)	8 (10)	3 (4)
Lokal fortgeschritten	16	2 (13)	1 (6)	11 (69)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien							
0	21	6 (29)	0 (0)	11 (52)	2 (10)	2 (10)	0 (0)
1-2	46	3 (7)	1 (2)	26 (57)	10 (22)	4 (9)	2 (4)
≥3	26	6 (23)	0 (0)	14 (54)	2 (8)	3 (12)	1 (4)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)						
	Anzahl auswert- barer Patienten	CR n (%)	sCR n (%)	PR n (%)	Stable Disease n (%)	PD n (%)	NE n (%)
Primärdiagnose							
Weichteilsarkom ^b	21	3 (14)	0 (0)	14 (67)	1 (5)	3 (14)	0 (0)
Speicheldrüsenkarzinom	17	4 (24)	0 (0)	11 (65)	0 (0)	2 (12)	0 (0)
IFS	13	3 (23)	1 (8)	8 (62)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Schilddrüsenkarzinom	10	1 (10)	0 (0)	6 (60)	1 (10)	2 (20)	0 (0)
Lungenkarzinom	7	1 (14)	0 (0)	4 (57)	2 (29)	0 (0)	0 (0)
Melanom	7	1 (14)	0 (0)	2 (29)	1 (14)	1 (14)	2 (29)
Kolorektalkarzinom	6	0 (0)	0 (0)	2 (33)	4 (67)	0 (0)	0 (0)
GIST ^b	4	1 (25)	0 (0)	4 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knochensarkom	2	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
Gallengangskarzinom	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Appendixkarzinom	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Mammakarzinom	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Pankreaskarzinom	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
<p>a: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen. Die Auswertung basiert auf der Einschätzung durch ein IRC.</p> <p>b: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes BOR angepasst.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht berichtet; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Surgical Complete Response</p> <p>Quelle: (71)</p>							

Für das BOR zeigen die Ergebnisse für die Subgruppenanalyse nach Alter, Geschlecht, ECOG PS, Baseline-Krankheitsstatus, Anzahl an vorherigen systemischen Therapien und Primärdiagnose keine fazitrelevanten Unterschiede.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) nach Primärdiagnose und Anzahl an vorherigen systemischen Regimen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Primärdiagnose	Bestes Gesamtansprechen (BOR) ^a basierend auf IRC-Bewertung	ePAS2 (30. Juli 2018)		
		Anzahl an vorherigen systemischen Therapien, n (%)		
		0	1-2	≥3
Weichteilsarkom	Gesamt	5 (100)	14 (100)	1 (100)
	CR	1 (20)	2 (14)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	4 (80)	8 (57)	1 (100)
	Stable Disease	0 (0)	1 (7)	0 (0)
	PD	0 (0)	3 (21)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Speicheldrüsenkarzinom	Gesamt	9 (100)	6 (100)	2 (100)
	CR	3 (33)	1 (17)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	5 (56)	5 (83)	1 (50)
	Stable Disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PD	1 (11)	0 (0)	1 (50)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IFS	Gesamt	3 (100)	7 (100)	3 (100)
	CR	2 (67)	0 (0)	1 (33)
	sCR	0 (0)	1 (14)	0 (0)
	PR	1 (33)	5 (71)	2 (67)
	Stable Disease	0 (0)	1 (14)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schilddrüsenkarzinom	Gesamt	2 (100)	3 (100)	5 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	1 (20)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	2 (67)	4 (80)
	Stable Disease	1 (50)	0 (0)	0 (0)
	PD	1 (50)	1 (33)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Primärdiagnose	Bestes Gesamtansprechen (BOR) ^a basierend auf IRC-Bewertung	ePAS2 (30. Juli 2018)		
		Anzahl an vorherigen systemischen Therapien, n (%)		
		0	1-2	≥3
Lungenkarzinom	Gesamt	0 (0)	3 (100)	4 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	1 (25)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	2 (67)	2 (50)
	Stable Disease	0 (0)	1 (33)	1 (25)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Melanom	Gesamt	0 (0)	4 (100)	3 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	1 (33)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	1 (25)	1 (33)
	Stable Disease	0 (0)	1 (25)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	1 (33)
	NE	0 (0)	2 (50)	0 (0)
Kolorektalkarzinom	Gesamt	0 (0)	6 (100)	0 (0)
	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	2 (33)	0 (0)
	Stable Disease	0 (0)	4 (67)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GIST	Gesamt	0 (0)	1 (100)	4 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	1 (25)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	1 (100)	3 (75)
	Stable Disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Primärdiagnose	Bestes Gesamtansprechen (BOR) ^a basierend auf IRC-Bewertung	ePAS2 (30. Juli 2018)		
		Anzahl an vorherigen systemischen Therapien, n (%)		
		0	1-2	≥3
Knochensarkom	Gesamt	1 (100)	0 (0)	1 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Stable Disease	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gallengangskarzinom	Gesamt	0 (0)	1 (100)	1 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Stable Disease	0 (0)	1 (100)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	Gesamt	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	Stable Disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Appendixkarzinom	Gesamt	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Stable Disease	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Primärdiagnose	Bestes Gesamtansprechen (BOR) ^a basierend auf IRC-Bewertung	ePAS2 (30. Juli 2018)		
		Anzahl an vorherigen systemischen Therapien, n (%)		
		0	1-2	≥3
Mammakarzinom	Gesamt	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Stable Disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PD	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pankreaskarzinom	Gesamt	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	sCR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	PR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Stable Disease	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NE	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Surgical Complete Response
Quelle: (71)

Larotrectinib wirkt konsistent und unabhängig von der Therapielinie. Herauszustellen ist vor allem, dass es selbst in den späten Therapielinien im metastasierten Stadium Patienten gibt, die durch die Therapie mit Larotrectinib ein CR erreichen (z. B. Melanom oder Lungenkarzinom).

In Abbildung 49 ist ein Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße eines jeden Patienten gemäß Einschätzung des IRC nach Primärdiagnose dargestellt.

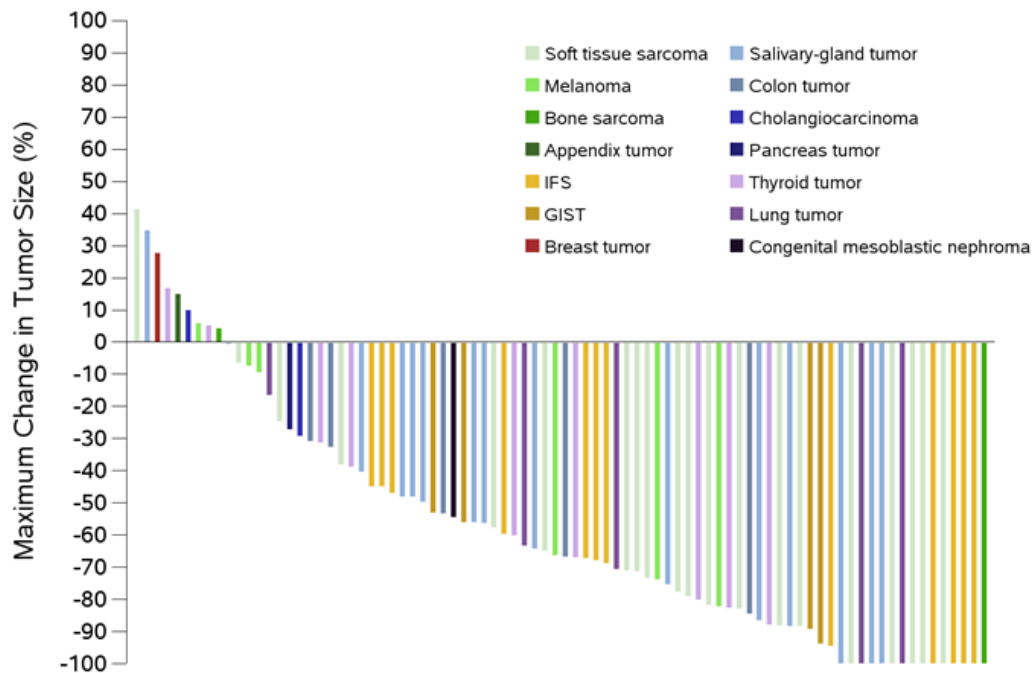


Abbildung 49: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße nach Primärdiagnose basierend auf basierend auf IRC-Einschätzung (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018 und Update der Primärdiagnose im April 2019)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee

Quelle: (71)

4.3.2.3.3.2.7 Morbidität: Zeit bis zum besten Ansprechen – weitere Untersuchungen

Die TTBR lag bei über 70% der Patienten bei ≤ 2 Monaten, daher wurde eine Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll erachtet (Abschnitt 4.2.5.5). Die TTR wurde in einem sogenannten Wasserfallplot auf Patientenebene visualisiert (siehe Abbildung 18).

4.3.2.3.3.2.8 Morbidität: Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)		
	N	Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16 ^a , n	DCR (%) ^b (95%-KI) ^c
Alter: Pädiatrische vs. erwachsene Patienten			
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	28	27	96 (82; 100)
Erwachsene Patienten (≥18 Jahre)	65	49	75 (63; 85)
Altersgruppen			
1 Monat-<2 Jahre	12	12	100 (74; 100)
2-<6 Jahre	7	7	100 (59; 100)
6-<12 Jahre	6	5	83 (36; 100)
12-<18 Jahre	3	3	100 (29; 100)
18-<65 Jahre	47	38	81 (67; 91)
≥65 Jahre	18	11	61 (36; 83)
Geschlecht			
Männlich	49	42	86 (73; 94)
Weiblich	44	34	77 (62; 89)
ECOG PS			
0	42	38	90 (77; 97)
1	41	31	76 (60; 88)
2	10	7	70 (35; 93)
Baseline-Krankheitsstatus			
Metastasiert	77	61	79 (68; 88)
Lokal fortgeschritten	16	15	94 (70; 100)
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien			
0	21	19	90 (70; 99)
1-2	46	35	76 (61; 87)
≥3	26	22	85 (65; 96)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018)		
	N	Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16 ^a , n	DCR (%) ^b (95%-KI) ^c
Primärdiagnose			
Weichteilsarkom ^d	21	18	86 (64; 97)
Speicheldrüsenkarzinom	17	15	88 (64; 99)
IFS	13	13	100 (75; 100)
Schilddrüsenkarzinom	10	8	80 (44; 97)
Lungenkarzinom	7	6	86 (42; 100)
Melanom	7	4	57 (18; 90)
Kolorektalkarzinom	6	3	50 (12; 88)
GIST ^d	4	4	100 (40; 100)
Knochensarkom	2	2	100 (16; 100)
Gallengangskarzinom	2	1	50 (1; 99)
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	1	100 (3; 100)
Appendixkarzinom	1	0	0 (NE; NE)
Mammakarzinom	1	0	0 (NE; NE)
Pankreaskarzinom	1	1	100 (3; 100)
<p>a: Auswertung basierend auf Bewertung des IRC mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>b: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>c: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>d: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes DCR angepasst.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar; NR: Nicht berichtet; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (71)</p>			

Die Ergebnisse zum Endpunkt DCR zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Eine hohe DCR wurde unabhängig vom Alter, Geschlecht, ECOG PS, Baseline-Krankheitsstatus, Anzahl an vorherigen systemischen Therapien und Primärdiagnose beobachtet. Die DCR lag in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$) bei über 60%.

Bei pädiatrischen Patienten betrug die DCR 96%, bei erwachsenen Patienten 75%. Bei männlichen Patienten betrug die DCR 86%, bei weiblichen Patienten 77%. Die DCR für Patienten mit ECOG PS 0 betrug 90%, für Patienten mit ECOG PS 1 76%, für Patienten mit ECOG PS 2 70%. Für Patienten im metastasierten Stadium betrug die DCR 79%, im lokal

fortgeschrittenen Stadium 94%. Für Patienten ohne vorherige systemische Therapie betrug die DCR 90%, für Patienten mit 1-2 vorherigen systemischen Therapien waren es 76% und für Patienten mit ≥ 3 vorherigen systemischen Therapien waren es 85%. Für die am häufigsten auftretenden Primär Diagnosen ($N \geq 10$) betrug die DCR mindestens 80% (Weichteilsarkom: 86%, Speicheldrüsenkarzinom: 88%, IFS: 100%, Schilddrüsenkarzinom: 80%).

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Krankheitskontrollrate (DCR) nach Primär diagnose und Anzahl an vorherigen systemischen Regimen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Primär diagnose	Anzahl vorheriger systemischer Regime	ePAS2 (30. Juli 2018)		
		N	Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16 ^a , n	DCR (%) ^b (95%-KI) ^c
Weichteilsarkom	0	5	5	100 (48; 100)
	1-2	14	11	79 (49; 95)
	≥ 3	1	1	100 (3; 100)
Speicheldrüsenkarzinom	0	9	8	89 (52; 100)
	1-2	6	6	100 (54; 100)
	≥ 3	2	1	50 (1; 99)
IFS	0	3	3	100 (29; 100)
	1-2	7	7	100 (59; 100)
	≥ 3	3	3	100 (29; 100)
Schilddrüsenkarzinom	0	2	1	50 (1; 99)
	1-2	3	2	67 (9; 99)
	≥ 3	5	5	100 (48; 100)
Lungenkarzinom	1-2	3	2	67 (9; 99)
	≥ 3	4	4	100 (40; 100)
Melanom	1-2	4	2	50 (7; 93)
	>3	3	2	67 (9; 99)
Kolorektalkarzinom	1-2	6	3	50 (12; 88)
GIST	1-2	1	1	100 (3; 100)
	≥ 3	4	4	100 (40; 100)
Gallengangskarzinom	1-2	1	1	100 (3; 100)
	≥ 3	1	0	0 (NE; NE)
Knochensarkom	0	1	1	100 (3; 100)
	≥ 3	1	1	100 (3; 100)

Primärdiagnose	Anzahl vorheriger systemischer Regime	ePAS2 (30. Juli 2018)		
		N	Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16 ^a , n	DCR (%) ^b (95%-KI) ^c
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	0	1	1	100 (3; 100)
Appendixkarzinom	1-2	1	0	0 (NE; NE)
Mammakarzinom	≥3	1	0	0 (NE; NE)
Pankreaskarzinom	≥3	1	1	100 (3; 100)

a: Auswertung basierend auf Bewertung des IRC mittels RECIST Version 1.1.
b: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus beständigem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.
c: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.
CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr
Quelle: (71)

Die DCR war für alle Primärdiagnosen und Therapielinien hoch (in der Regel über ≥50%). Larotrectinib wirkt unabhängig von der Primärdiagnose und der Therapielinie. Auch in späteren Therapielinien wurden hohe DCR-Raten erreicht (z. B. Lungenkarzinom [100% für ≥3 systemische Vortherapien] oder Melanom [67% für ≥3 systemische Vortherapien]).

4.3.2.3.3.2.9 Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Für die PRO lagen nur wenige Daten vor, daher wurde eine Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll erachtet (Abschnitt 4.2.5.5). Im Folgenden werden Wasserfallplots der besten Veränderung im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose, bestem Gesamtansprechen und ECOG Status dargestellt sowie Schwimmerplots der Veränderung um die MID nach Primärdiagnose.

4.3.2.3.3.2.9.1 EORTC QLQ-C30

In Abbildung 50 bis Abbildung 52 ist für jeden Patienten die beste Veränderung des globalen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose, bestem Gesamtansprechen und ECOG Status abgebildet. 70% der Patienten wiesen mindestens einen Postbaseline-Wert auf, der größer war als der Baseline-Wert. 60% der Patienten mit Baseline- und mindestens einem Postbaseline-Wert wiesen eine Verbesserung um die MID von 10 Punkten auf, bei Betrachtung der besten absoluten Veränderung im Vergleich zu Baseline.

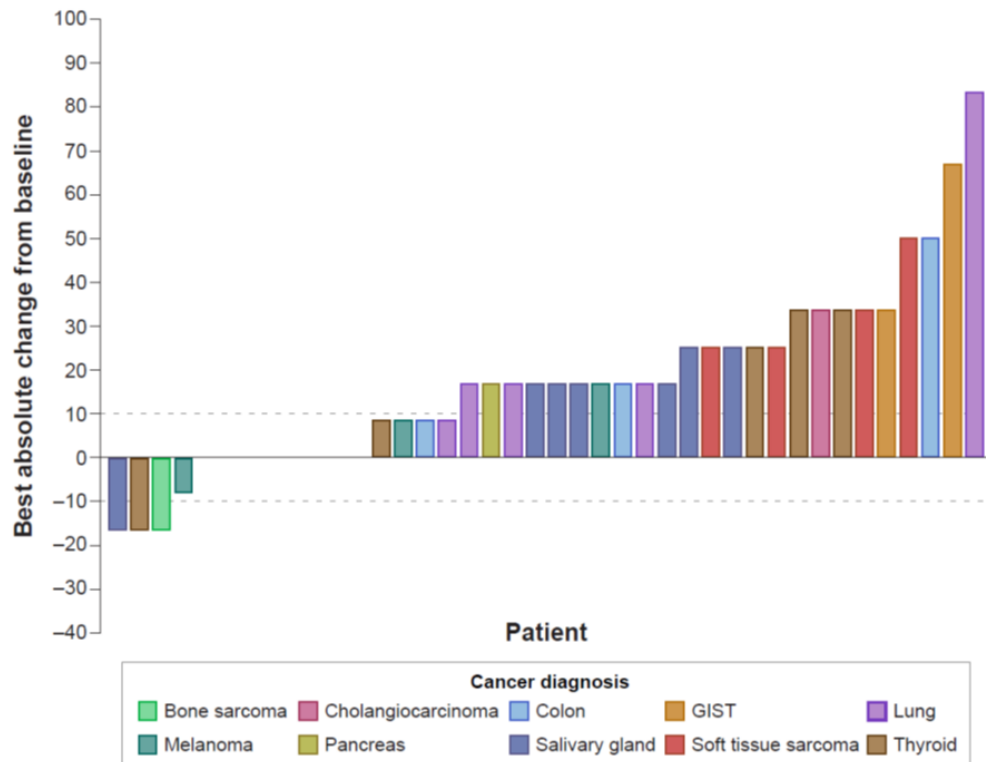


Abbildung 50: Wasserfallplot der besten Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Von den acht Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert hatten vier Patienten ein Speicheldrüsenkarzinom, zwei Patienten ein Weichteilsarkom und jeweils ein Patient ein Lungenkarzinom bzw. Schilddrüsenkarzinom.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

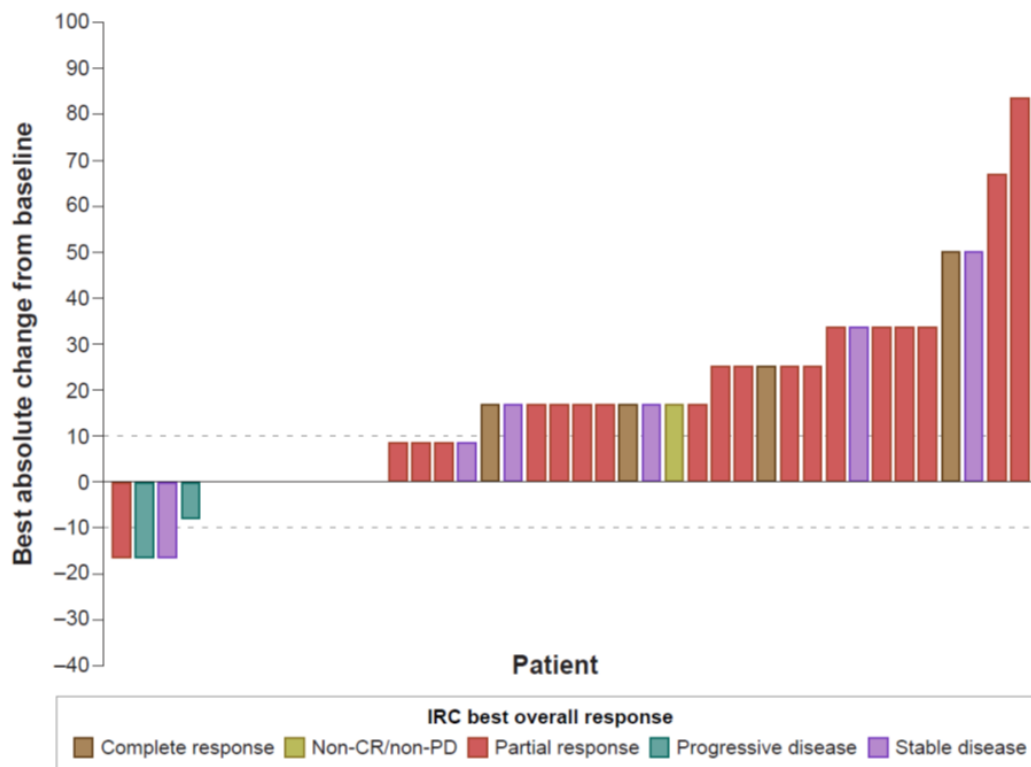


Abbildung 51: Wasserfallplot der besten Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) im Vergleich zu Baseline nach bestem Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Von den acht Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert im besten Gesamtansprechen, hatten sechs Patienten ein PR, ein Patient ein CR und eine Patient PD.

CR: Vollständiges Ansprechen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent; Review Committee; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

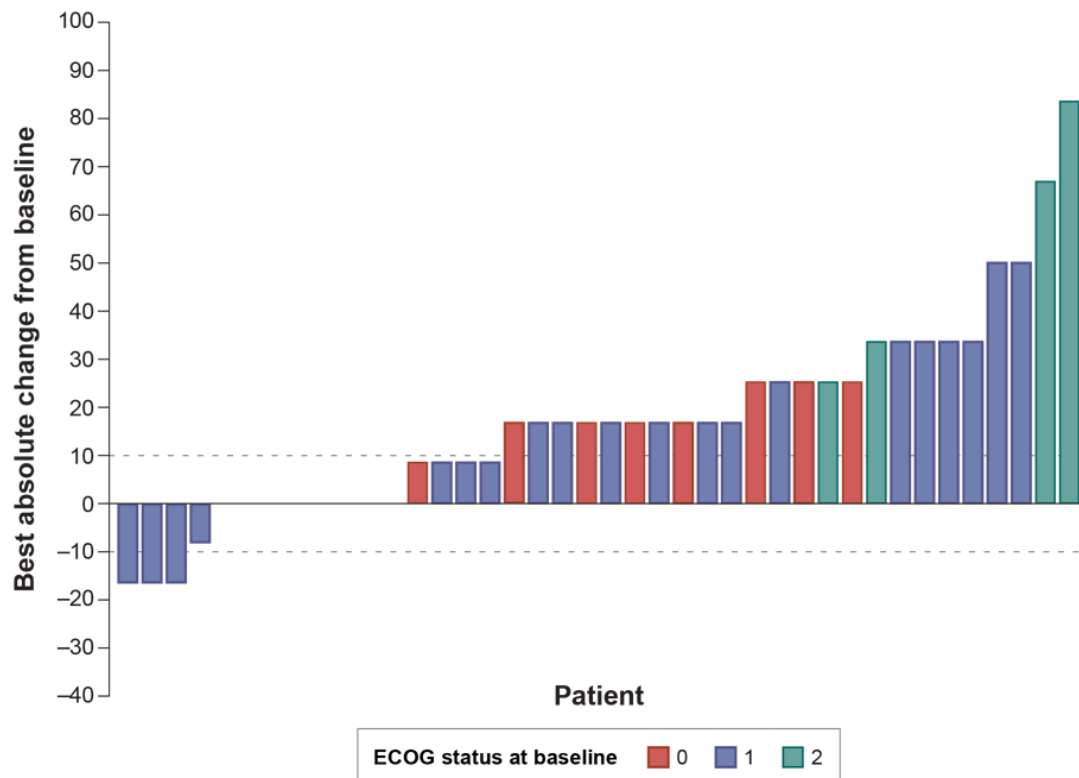


Abbildung 52: Wasserfallplot der besten Veränderung des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) im Vergleich zu Baseline nach ECOG Status – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Von den acht Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert hatten fünf Patienten einen ECOG Status 0, und drei Patienten einen ECOG PS von 1.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

Quelle: (72)

Abbildung 53 zeigt für jeden Patienten den MID-Status im Verlauf der Behandlungsphase nach Primärdiagnose.

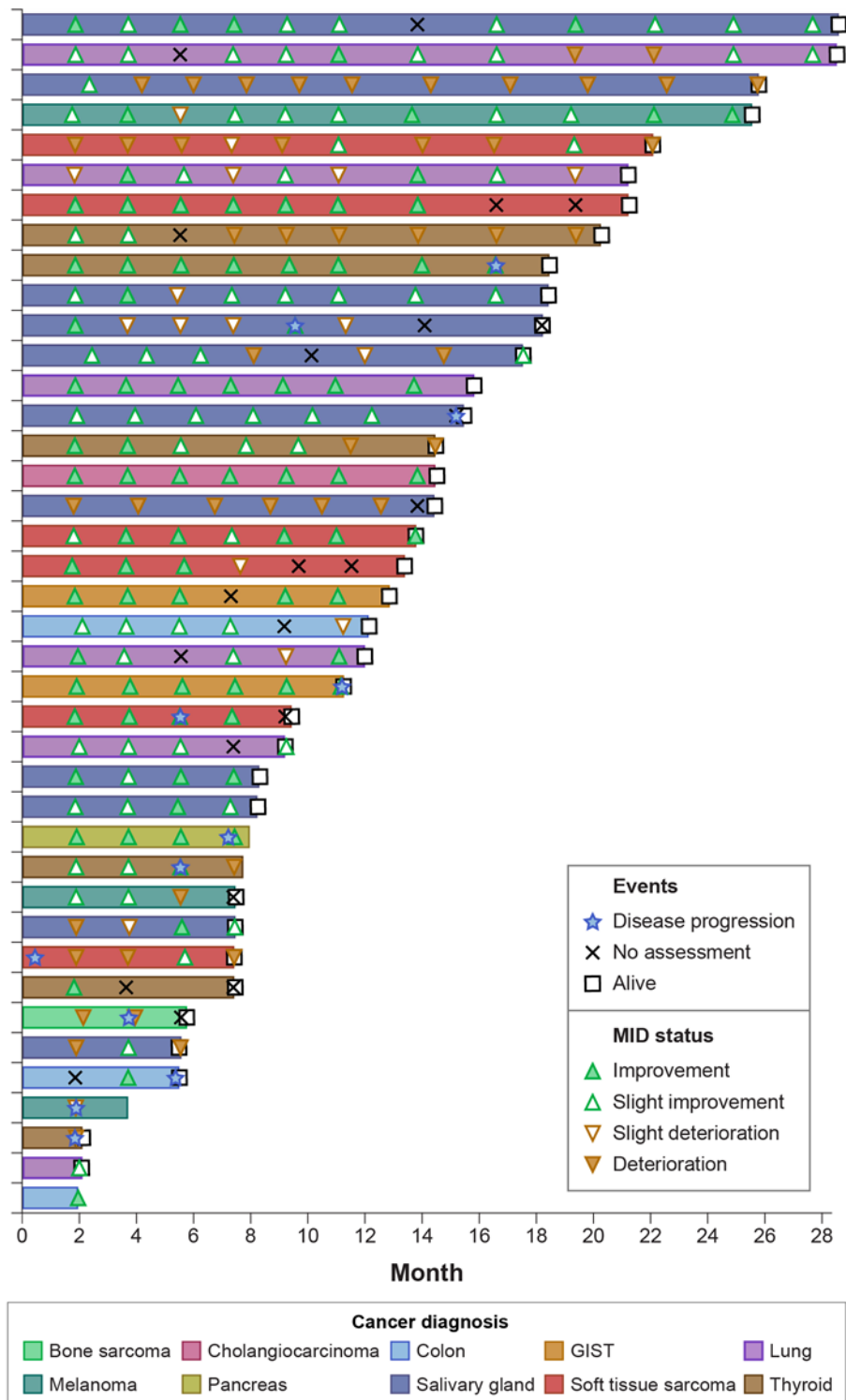


Abbildung 53: Schwimmerplot der Veränderung des Globalen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 um die MID von 10 Punkten während der Behandlungsphase – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; MID: Minimal Important Difference; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30
 Quelle: (72)

4.3.2.3.3.2.9.2 EQ-5D-5L VAS

In Abbildung 54 bis Abbildung 56 sind für jeden Patienten die beste Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose, bestem Gesamtansprechen und ECOG Status abgebildet. 73% der Patienten wiesen mindestens einen Postbaseline-Wert auf, der größer war als der Baseline-Wert. 60% der Patienten mit Baseline- und mindestens einem Postbaseline-Wert wiesen eine Verbesserung um die MID von 10 Punkten auf, bei Betrachtung der besten absoluten Veränderung von Baseline.

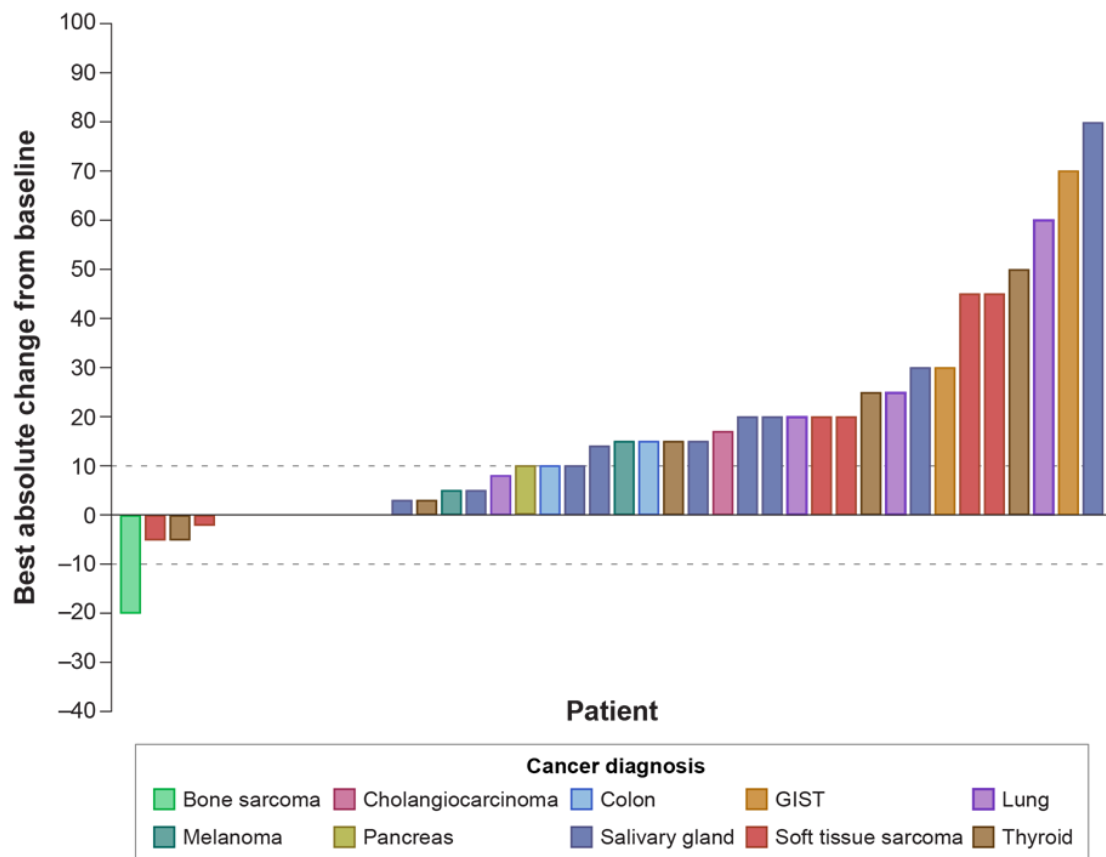


Abbildung 54: Wasserfallplot der besten Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Von den sieben Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert hatten zwei Patienten ein Lungenkarzinom, zwei Patienten ein Speicheldrüsenkarzinom und jeweils ein Patient ein Schilddrüsenkarzinom, ein Kolorektalkarzinom und ein Melanom.

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

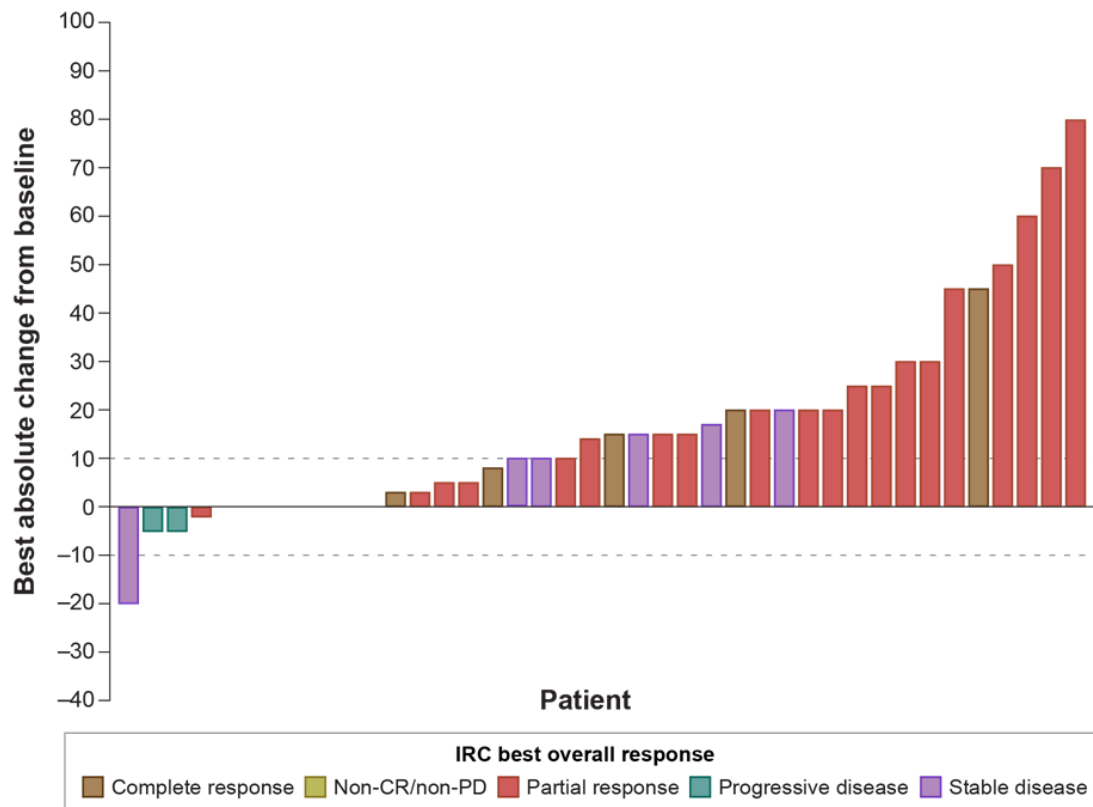


Abbildung 55: Wasserfallplot der besten Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach bestem Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Von den Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert hatten fünf Patienten ein PR, ein Patient eine PD und ein Patient ein non-CR/non-PD.

CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; IRC: Independent Review Committee; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; VAS: Visuelle Analogskala
Quelle: (72)

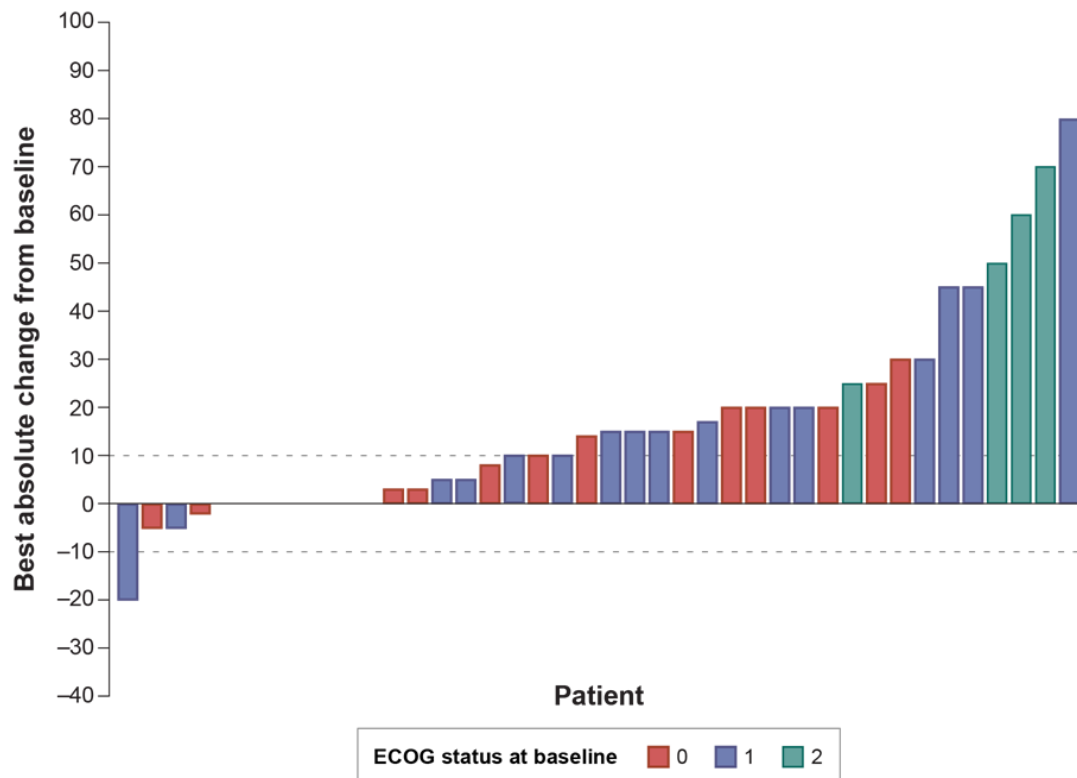


Abbildung 56: Wasserfallplot der besten Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline nach ECOG PS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Alle Patienten ohne Veränderung zum Ausgangswert hatten einen ECOG Status von 1 zu Baseline.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

Abbildung 57 zeigt für jeden Patienten den MID-Status während der Behandlungsphase nach Primärdiagnose.

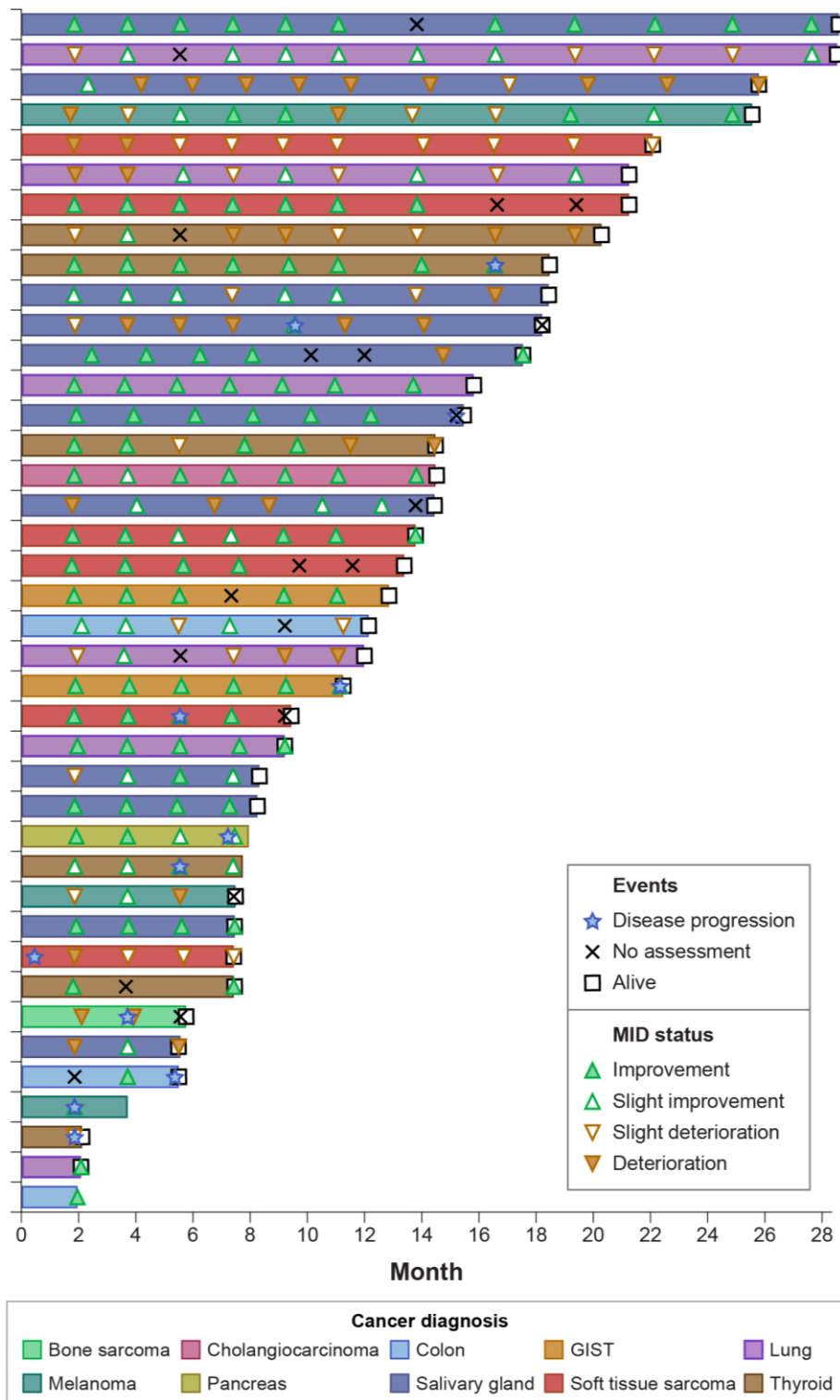


Abbildung 57: Schwimmerplot der Veränderung der EQ-5D-5L VAS um die MID von 10 Punkten während der Behandlungsphase – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; MID: Minimal Important Difference; VAS: Visuelle Analogskala

Quelle: (72)

4.3.2.3.3.2.9.3 PedsQL

In Abbildung 58 bis Abbildung 60 ist für jeden Patienten die beste Veränderung des PedsQL Gesamtscores im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose, bestem Gesamtansprechen und ECOG Status abgebildet. 88% der Patienten wiesen mindestens einen Postbaseline-Wert auf, der größer war als der Baseline-Wert. 76% der Patienten mit Baseline- und mindestens einem Postbaseline-Wert wiesen eine Verbesserung um die MID von 4,5 Punkten auf, bei Betrachtung der besten absoluten Veränderung von Baseline.

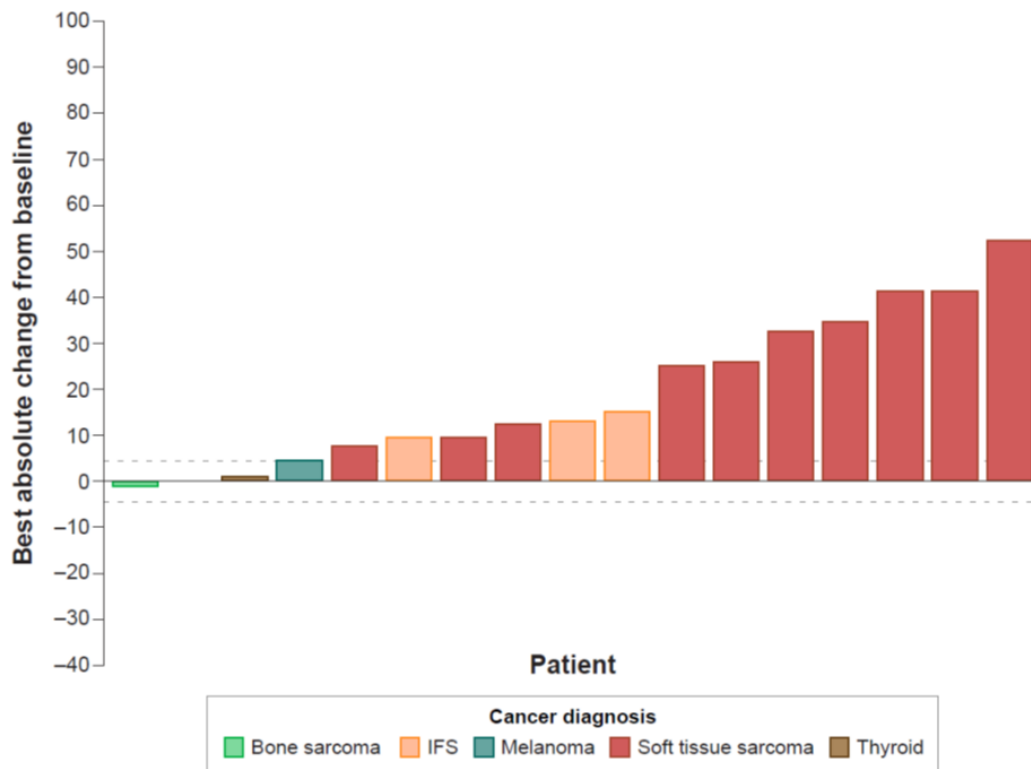


Abbildung 58: Wasserfallplot der besten Veränderung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahren im Vergleich zu Baseline nach Primärdiagnose – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Der Patient ohne Veränderung zum Ausgangswert hatte ein IFS.

ePAS: Extended Primary Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

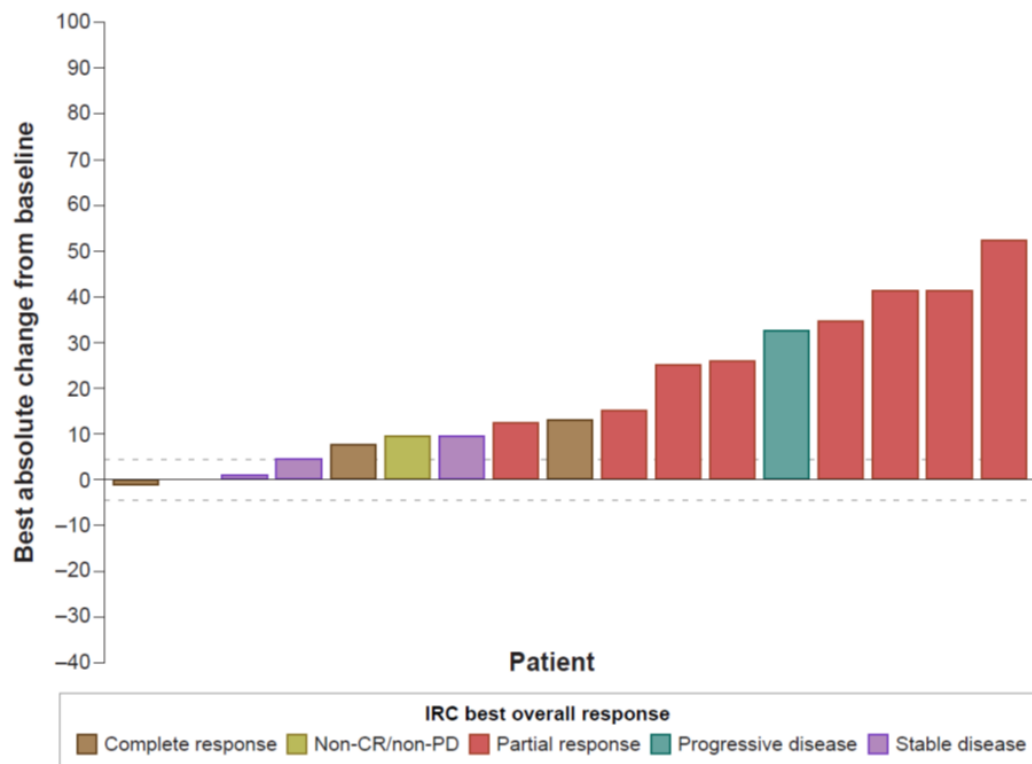


Abbildung 59: Wasserfallplot der besten Veränderung des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahren im Vergleich zu Baseline nach bestem Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Der Patient ohne Veränderung zum Ausgangswert hatte ein PR

CR: Vollständiges Ansprechen; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen

Quelle: (72)

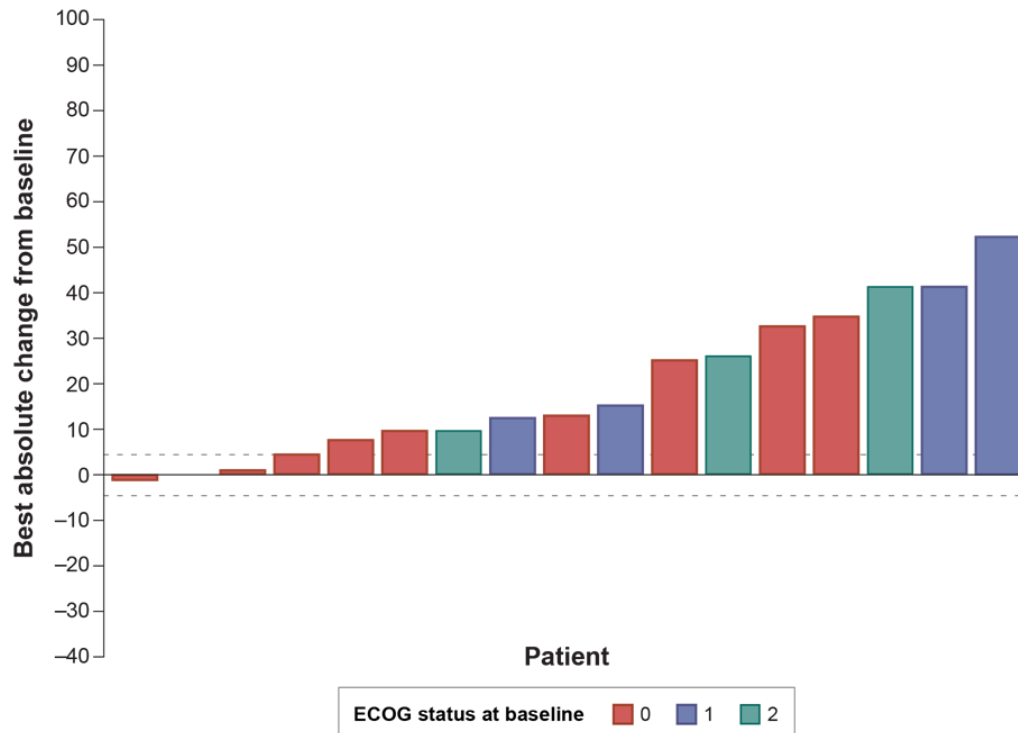


Abbildung 60: Wasserfallplot der besten Veränderung des PedsQL Gesamtscores im Vergleich zu Baseline nach ECOG PS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Der Patient ohne Veränderung zum Ausgangswert hatte einen ECOG PS von 0 zu Baseline.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

Abbildung 61 zeigt für jeden Patienten den MID Status während der Behandlungsphase nach Primärdiagnose.

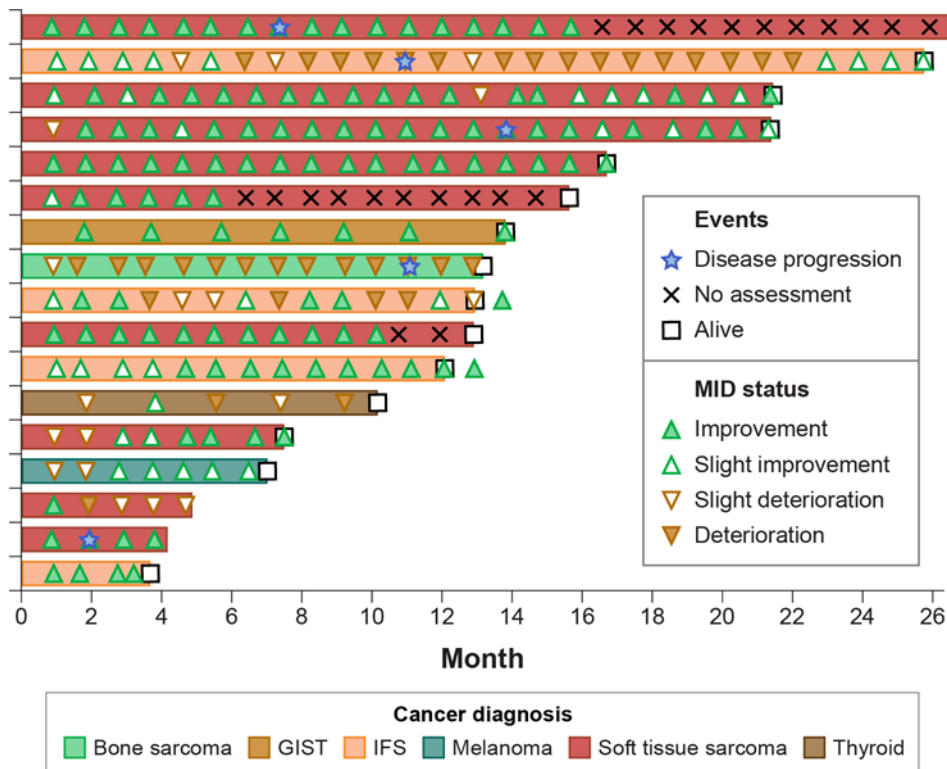


Abbildung 61: Schwimmerplot der Veränderung im Vergleich zu Baseline des PedsQL Gesamtscores bei Patienten ≥ 2 Jahre um die MID von 4,5 Punkten während der Behandlungsphase – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; MID: Minimal Important Difference; PedsQL: Pediatric Quality of Life-Core Module

Quelle: (72)

4.3.2.3.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.2.10.1 Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-130: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Overall Safety (N=208)
UE, N, n (%)	
Altersgruppen	
<18 Jahre	N=56, 54 (96)
≥18 Jahre	N=152, 149 (98)
≥65 Jahre	N=47, 45 (96)
Pädiatrische Altersgruppen	
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage–23 Monate)	N=18, 17 (94)
Kinder (2–11 Jahre)	N=23, 22 (96)
Jugendliche (12–<18 Jahre)	N=15, 15 (100)
Geschlecht	
Männlich	N=102, 98 (96)
Weiblich	N=106, 105 (99)
Primärdiagnose	
Weichteilsarkom	N=36, 36 (100)
Speicheldrüsenkarzinom	N=22, 22 (100)
Lungenkarzinom	N=22, 21 (95)
Schilddrüsenkarzinom	NR ^a
Alle anderen	N=128 ^a , 124 (97)
Abstammung	
Kaukasisch	N=152, 148 (97)
Dunkelhäutig/ afro- amerikanisch	N=15, 15 (100)
Asiatisch	N=7, 7 (100)
Andere	N=34, 33 (97)
UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert.	
a: Eine separate Auswertung für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom liegt für die Overall Safety-Auswertungspopulation nicht vor. Die Kategorie „alle anderen“ enthält die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.	
IFS: Infantiles Fibrosarkom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NR: Nicht berichtet; UE: Unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (60)	

Die Ergebnisse zum Endpunkt UE zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Das Alter, das Geschlecht, die Abstammung und die Primärdiagnose hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von UE.

4.3.2.3.3.2.10.2 Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-131: Ergebnisse für therapiebezogene unerwünschte Ereignisse (UE) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Overall Safety (N=208)
Therapiebezogene UE, N, n (%)		
Altersgruppen		
<18 Jahre	N=28, 24 (86)	N=56, 42 (75)
≥18 Jahre	N=65, 57 (88)	N=152, 125 (82)
≥65 Jahre	N=18, 16 (89)	N=47, 39 (83)
18-<65 Jahre	N=47, 41 (87)	N=105, 86 (82)
Pädiatrische Altersgruppen		
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage–23 Monate)	N=12, 11 (92)	N=18, 14 (78)
Kinder (2–6 Jahre)	N=7, 7 (100)	N=12, 8 (67)
Kinder (6–<12 Jahre)	N=6, 4 (67)	N=11, 8 (73)
Jugendliche (12-<18 Jahre)	N=3, 2 (67)	N=15, 12 (80)
Geschlecht		
Männlich	N=49, 45 (92)	N=102, 89 (87)
Weiblich	N=44, 36 (82)	N=106, 78 (74)
ECOG PS		
0	N=42, 37 (88)	N=86, 69 (80)
1	N=41, 35 (85)	N=106, 85 (80)
2	N=10, 9 (90)	N=16, 13 (81)
Baseline-Krankheitsstatus		
Metastasiert	N=77, 67 (87)	NR
Lokal fortgeschritten	N=16, 14 (88)	NR

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Overall Safety (N=208)
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien		
0	N=21, 16 (76)	NR
1-2	N=46, 43 (93)	NR
≥3	N=26, 22 (85)	NR
Primärdiagnose		
Weichteilsarkom ^b	N=21, 18 (86)	N=36, 30 (83)
Speicheldrüsenkarzinom	N=17, 16 (94)	N=22, 20 (91)
IFS	N=13, 11 (85)	N=18, 14 (78)
Schilddrüsenkarzinom	N=10, 9 (90)	NR ^a
Alle anderen ^b	N=32, 27 (84)	N=132 ^a , 103 (78) NR
<p>UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert.</p> <p>a: Eine separate Auswertung für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom liegt für die Overall Safety-Auswertungspopulation nicht vor. Die Kategorie „alle anderen“ enthält die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>b: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes therapiebezogene UE für die ePAS2-Auswertungspopulation angepasst.</p> <p>ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (71)</p>		

Die Ergebnisse zum Endpunkt therapiebezogene UE zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation zeigen mindestens ein therapiebezogenes UE bei 86% der pädiatrischen Patienten und 88% der erwachsenen Patienten. Bei männlichen Patienten lag der Anteil an Patienten mit mindestens einem therapiebezogenen UE bei 92%, bei weiblichen Patienten waren es 82%. Beim Auftreten der therapiebezogenen UE zeigten sich auch für alle Primärdiagnosen (Weichteilsarkom: 86%, Speicheldrüsenkarzinom: 94%, IFS: 85% und Schilddrüsenkarzinom: 90%, andere: 84%), alle Kategorien des ECOG PS (88%, 85% und 90% für ECOG PS 0, 1 und 2), den Baseline-Krankheitsstatus (metastasiert: 87% und lokal fortgeschritten 88%) und die Anzahl an vorhergehenden systemischen Therapien (76%, 93% und 85% für Patienten mit 0, 1-2 und ≥3 systemischen Therapien) keine wesentlichen Unterschiede. Die Ergebnisse der Overall Safety-Auswertungspopulation bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

4.3.2.3.2.10.3 Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4

Tabelle 4-132: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) vom CTCAE-Grad 3-4 nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Overall Safety (N=208)
UE vom CTCAE^a-Grad 3-4, N, n (%)		
Altersgruppen		
<18 Jahre	N=28, 16 (57)	N=56, 27 (48)
≥18 Jahre	N=65, 35 (54)	N=152, 76 (50)
≥65 Jahre	N=18, 14 (78)	N=47, 30 (64)
18-<65 Jahre	N=47, 21 (45)	N=105, 46 (44)
Pädiatrische Altersgruppen		
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage–23 Monate)	N=12, 9 (75)	N=18, 10 (56)
Kinder (2–<6 Jahre)	N=7, 5 (71)	N=12, 7 (58)
Kinder (6–<12 Jahre)	N=6, 2 (33)	N=11, 4 (36)
Jugendliche (12–<18 Jahre)	N=3, 0 (0)	N=15, 6 (40)
Geschlecht		
Männlich	N=49, 27 (55)	N=102, 55 (54)
Weiblich	N=44, 24 (55)	N=106, 48 (45)
ECOG PS		
0	N=42, 24 (57)	N=86, 39 (45)
1	N=41, 22 (54)	N=106, 56 (53)
2	N=10, 5 (50)	N=16, 8 (50)
Baseline-Krankheitsstatus		
Metastasiert	N=77, 40 (52)	NR
Lokal fortgeschritten	N=16, 11 (69)	NR
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien		
0	N=21, 10 (48)	NR
1-2	N=46, 26 (57)	NR
≥3	N=26, 15 (58)	NR

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=93)	Overall Safety (N=208)
Primärdiagnose		
Weichteilsarkom ^c	N=21, 11 (52)	N=36, 17 (47)
Speicheldrüsenkarzinom	N=17, 9 (53)	N=22, 10 (45)
IFS	N=13, 8 (62)	N=18, 9 (50)
Schilddrüsenkarzinom	N=10, 4 (40)	NR ^b
Alle anderen ^c	N=32, 19 (59)	N=132 ^b , 67 (51)
<p>UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert.</p> <p>a: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03</p> <p>b: Eine separate Auswertung für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom liegt für die Overall Safety-Auswertungspopulation nicht vor. Die Kategorie „alle anderen“ enthält die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>c: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes UE vom CTCAE-Grad 3-4 für die ePAS2-Auswertungspopulation angepasst.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (71)</p>		

Die Ergebnisse zum Endpunkt UE vom CTCAE-Grad 3-4 zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation zeigen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 bei 57% der pädiatrischen Patienten und 54% der erwachsenen Patienten. Bei männlichen Patienten lag der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 3-4 bei 55%, bei weiblichen Patienten waren es ebenfalls 55%. Beim Auftreten der UE vom CTCAE-Grad 3-4 zeigten sich auch für alle Primärdiagnosen (Weichteilsarkom: 52%, Speicheldrüsenkarzinom: 53%, IFS: 62%, Schilddrüsenkarzinom: 40%, andere: 59%), alle Kategorien des ECOG PS (57%, 54% und 50% für ECOG PS 0, 1 und 2), den Baseline-Krankheitsstatus (metastasiert: 52% und lokal fortgeschritten 69%) und die Anzahl an vorhergehenden systemischen Therapien (48%, 57% und 58% für Patienten mit 0, 1-2 und ≥ 3 systemischen Therapien) keine wesentlichen Unterschiede. Die Ergebnisse der Overall Safety-Auswertungspopulation bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

4.3.2.3.3.2.10.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-133: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Subgruppen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Overall Safety (N=208)
SUE, N, n (%)		
Altersgruppen		
<18 Jahre	N=28, 7 (25)	N=56, 14 (25)
≥18 Jahre	N=65, 24 (37)	N=152, 56 (37)
≥65 Jahre	N=18, 12 (67)	N=47, 24 (51)
18-<65 Jahre	N=47, 12 (26)	N=105, 32 (30)
Pädiatrische Altersgruppen		
Kleinkinder und Säuglinge (28 Tage–23 Monate)	N=12, 5 (42)	N=18, 6 (33)
Kinder (2–<12 Jahre)	N=13, 1 (8)	N=23, 3 (13)
Jugendliche (12–<18 Jahre)	N=3, 1 (33)	N=15, 5 (33)
Geschlecht		
Männlich	N=49, 17 (35)	N=102, 40 (39)
Weiblich	N=44, 14 (32)	N=106, 30 (28)
ECOG PS		
0	N=42, 12 (29)	N=86, 24 (28)
1	N=41, 16 (39)	N=106, 39 (37)
2	N=10, 3 (30)	N=16, 7 (44)
Baseline-Krankheitsstatus		
Metastasiert	N=77, 24 (31)	NR
Lokal fortgeschritten	N=16, 7 (44)	NR
Anzahl an vorherigen systemischen Therapien		
0	N=21, 5 (24)	NR
1-2	N=46, 17 (37)	NR
≥3	N=26, 9 (35)	NR

Endpunkt Subgruppe Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion (ePAS2) (N=93)	Overall Safety (N=208)
Primärdiagnose		
Weichteilsarkom ^b	N=21, 4 (19)	N=36, 6 (17)
Speicheldrüsenkarzinom	N=17, 4 (24)	N=22, 5 (23)
IFS	N=13, 5 (38)	N=18, 6 (33)
Schilddrüsenkarzinom	N=10, 3 (30)	NR ^a
Alle anderen ^b	N=32, 15 (47)	N=132, 53 (40)
Abstammung		
Kaukasisch	N=65, 22 (34)	N=152, 52 (34)
Dunkelhäutig/ afro-amerikanisch	N=4, 3 (75)	N=15, 8 (53)
Alle anderen	N=24, 6 (25)	N=41, 10 (24)
<p>UE wurden gemäß MedDRA (Version 18.1) kodiert.</p> <p>a: Eine separate Auswertung für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom liegt für die Overall Safety-Auswertungspopulation nicht vor. Die Kategorie „alle anderen“ enthält die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>b: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Subgruppenanalyse des Endpunktes SUE für die ePAS2-Auswertungspopulation angepasst.</p> <p>ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IFS: Infantiles Fibrosarkom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (71)</p>		

Die Ergebnisse zum Endpunkt SUE zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation zeigen mindestens ein SUE bei 25% der pädiatrischen Patienten und 37% der erwachsenen Patienten. Bei männlichen Patienten lag der Anteil an Patienten mit mindestens einem therapiebezogenen UE bei 35%, bei weiblichen Patienten waren es 32%. Beim Auftreten der SUE zeigten sich auch für alle Primärdiagnosen (Weichteilsarkom: 19%, Speicheldrüsenkarzinom: 24%, IFS: 38%, Schilddrüsenkarzinom: 30%, andere: 47%), die Abstammung (kaukasisch: 34%, dunkelhäutig/ afroamerikanisch: 75%, andere: 25%), alle Kategorien des ECOG PS (29%, 39% und 30% für ECOG PS 0, 1 und 2), den Baseline-Krankheitsstatus (metastasiert: 31% und lokal fortgeschritten 44%) und die Anzahl an vorhergehenden systemischen Therapien (24%, 37% und 35% für Patienten mit 0, 1-2 und ≥ 3 systemischen Therapien) keine wesentlichen Unterschiede. Die Ergebnisse der Overall Safety-Auswertungspopulation bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

4.3.2.3.3.3 Tumorart-spezifische Darstellung für die häufigsten Tumorentitäten mit mindestens 10 Patienten – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Weichteilsarkom

4.3.2.3.3.3.1.1 Gepoolte Studiendaten

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Weichteilsarkom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=21)
Gesamtüberleben (OS)	
Anzahl auswertbarer Patienten	21
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	3 (14)
Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (1,18; 40,71+)
Rate (%) des OS zu 6, 12 Monaten ^c	95; 85
Progressionsfreies Überleben basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	21
Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	8 (38)
Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^c	27,40 (0,46; 39,69+)
Rate (%) des PFS zu 6, 12 Monaten ^c	80; 69
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	21
CR+sCR+PR (bestätigt ^d), n (%)	17 (81)
(95%-KI) ^b (%)	NR
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} in Monaten basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{e,f} (bestätigt)	16
Zensiert ^{f,g} , n (%)	12 (75)
Median	25,63
(Q1; Q3)	(1,87+; 38,70+)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} basierend auf IRC-Bewertung	
6 Monate	85
12 Monate	77

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=21)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^h basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	3 (14)
Surgical Complete Response (sCR)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	14 (67)
Stable Disease	1 (5)
Progression (PD)	3 (14)
Nicht auswertbar (NE)	0 (0)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{j,k} basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	21
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16	18
DCR (%) (95%-KI)	86 (64; 97)
<p>Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen zu OS, PFS, ORR, BOR und DCR wurden entsprechend angepasst.</p> <p>a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>e: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>f: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>g: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>h: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>i: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>j: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>k: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Das mediane OS wurde bei Patienten mit Weichteilsarkom noch nicht erreicht (Min: 1,18; Max: 40,71+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten lag bei 95%, zu 12 Monaten lag sie bei 85%. Für Patienten mit Weichteilsarkom lag das mediane PFS bei 27,40 Monaten (Min: 0,46; Max: 39,69+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 80%, zu 12 Monaten lag sie bei 69%.

In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 81% der Patienten mit Weichteilsarkom ein Gesamtansprechen aufwiesen. Die mediane DOR betrug für Patienten mit Weichteilsarkom

25,63 Monate (Q1; Q3: 1,87+; 38,70+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 85%, zu 12 Monaten betrug sie 77%.

Drei Patienten (14%) mit Weichteilsarkom erreichten ein CR, 67% der Patienten wiesen ein PR auf, ein Patient (5%) eine Stable Disease und 14% eine PD. Die DCR lag bei Patienten mit Weichteilsarkom bei 86% (95%-KI: 64%; 97%).

Alle Angaben beziehen sich auf die Einschätzung gemäß IRC.

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit Weichteilsarkom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=21 ^c)	Overall Safety (N=36)
UE bei Patienten mit Weichteilsarkom, n (%)		
UE	N=20, 20 (100)	36 (100)
Therapiebezogene ^a UE	18 (86)	30 (83)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	11 (52)	17 (47)
SUE	4 (19)	6 (17)
a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 c: Ein Patient mit GIST wurde umklassifiziert in Weichteilsarkom. Die Analysen wurden für die Endpunkte therapiebezogene UE, UE vom CTCAE-Grad 3-4 und SUE für die ePAS2-Auswertungspopulation angepasst. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60, 71)		

Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens insgesamt nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Die Ergebnisse für UE waren konsistent mit den Gesamtergebnissen. In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen 86% der Patienten mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 52% der Patienten wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 19% der Patienten auf.

4.3.2.3.3.1.2 Intraindividueller Vergleich

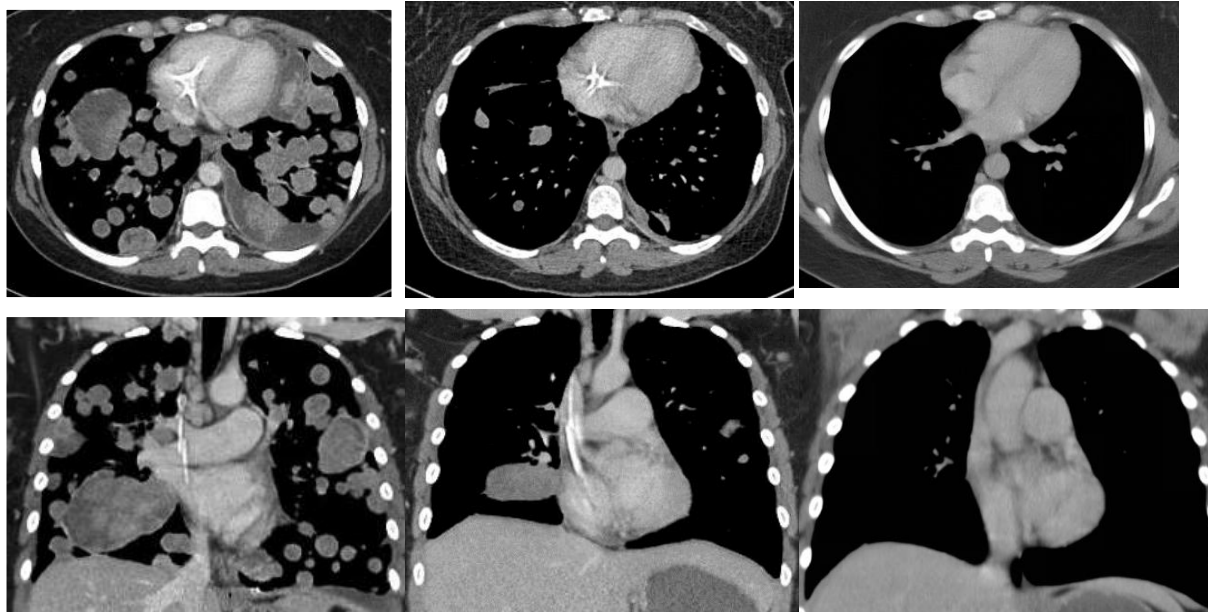
Tabelle 4-136: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	11	11
MW (SD)	14,772 (15,852)	10,387 (13,898)
Median	7,051	5,644
(Min; Max)	(0,52; 43,14)	(0,50; 43,14)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	2 (18,2)	2 (18,2)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	9 (81,8)	9 (81,8)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

Tabelle 4-136 zeigt den intraindividuellen Vergleich der Patienten mit Weichteilsarkom mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. Nur zwei Patienten (18,2%) wiesen einen GMI <1 auf, einer dieser Patienten war zensiert. Bei über 80% der Patienten mit Weichteilsarkom war das PFS unter Larotrectinib um mindestens 33% verlängert im Vergleich zur jeweiligen Vortherapie (GMI ≥1,33).

4.3.2.3.3.1.3 Fallstudien

Weichteilsarkom: *LMNA*–*NTRK1*-Genfusion



Baseline

Zyklus 3, Tag 1

Zyklus 13, Tag 1

Abbildung 62: Fallstudie Weichteilsarkom (*LMNA*–*NTRK1*-Genfusion)

Quelle: (35, 74)

Information zum Patienten

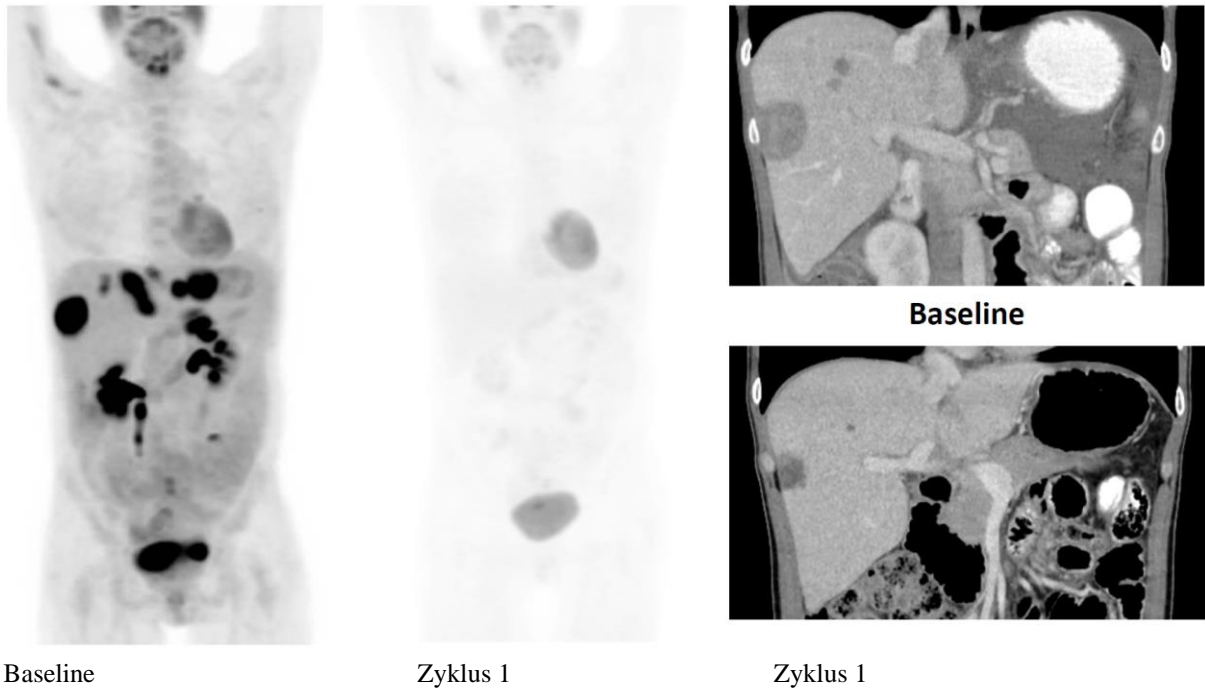
- 42-jährige Patientin mit undifferenziertem Sarkom
- Vorbehandlung:
 - Progression unter Epirubicin, Ifosfamid, Sorafenib und Doxorubicin
 - Chirurgische Resektion mit anschließender Verschlechterung der Lungenmetastasen

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Behandlung mit Larotrectinib (100 mg BID)
- Bestätigtes PR der Lungenmetastasen vor dem Start des 2. Zyklus, Tag 1
- Schnelle Besserung der Dyspnoe und Hypoxämie
- Computertomografie (CT)-Scans zu Zyklus 5, Tag 1 zeigten ein nahezu CR der größten Tumoren
- Vier Monate nach Initiierung der Behandlung wurden keine UE, die mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, berichtet.

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird zum Datenschnittpunkt fortgesetzt.

Perirektales Sarkom: *TPM3-NTRK1*-GenfusionAbbildung 63: Fallstudie perirektales Sarkom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion)

Quelle: (74, 75)

Information zum Patienten

- 46-jährige Patientin mit rektalem Sarkom mit *TPM3-NTRK1*-Genfusion (Diagnose im März 2016)
- Vorbehandlung:
 - Chirurgische Resektion im April 2016; danach Entwicklung eines Lokalrezidivs sowie Metastasen in Lunge und Leber bei erstem postoperativem Restaging-Scan

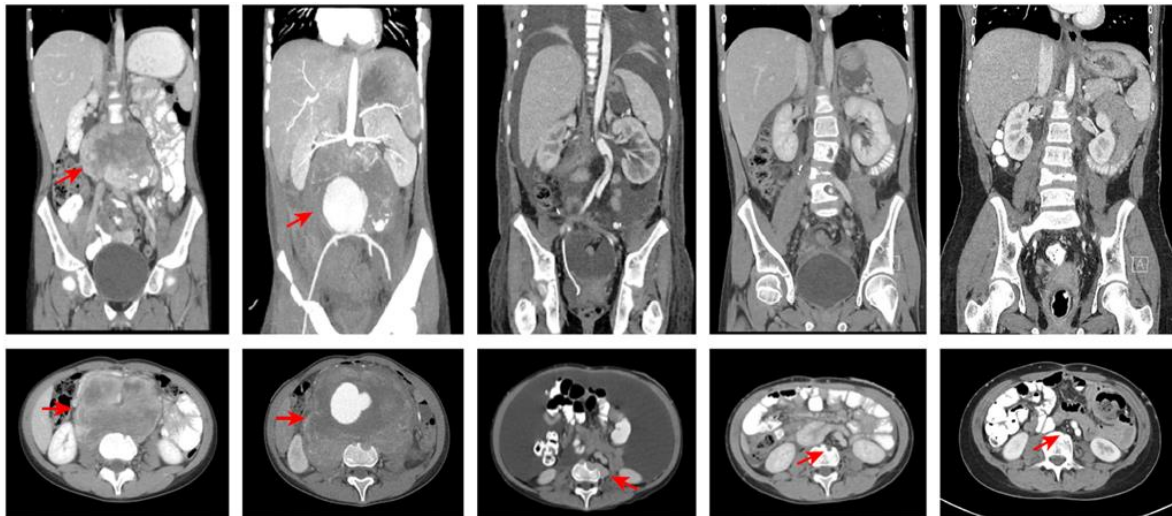
Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Nach Beginn der Therapie PR erreicht nach einem Zyklus.

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird zum Datenschnittpunkt fortgesetzt.

Pädiatrisches Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkom (NRSTS): *STRN-NTRK2*-Genfusion



Prior to vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, followed by etoposide and ifosfamide

Development of aortic pseudoaneurysm

Baseline before enrollment, post surgery

1.6 months after larotrectinib treatment

14 months after larotrectinib treatment

Abbildung 64: Fallstudie pädiatrisches Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkom (NRSTS)

Quelle: (41, 74)

Information zum Patienten

- 11-jähriges Mädchen mit einem Nicht-Rhabdomyosarkom-Weichteilsarkom (NRSTS), wahrscheinlich Hämangioperizytom
- Vorbehandlung:
 - Zwei Zyklen Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin, gefolgt von Etoposid und Ifosfamid, danach trat eine Krankheitsprogression auf.
 - Chirurgische Resektion und Rekonstruktion der Bauchaorta, Ligation und Resektion der Vena cava inferior, Resektion des Colon sigmoideum mit Endcolostomie und Platzierung von bilateralen Harnröhrenstents.
 - Hospiz wurde empfohlen; die Patientin wurde palliativ mit Sorafenib behandelt, aber die Tumorprogression setzte sich fort.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

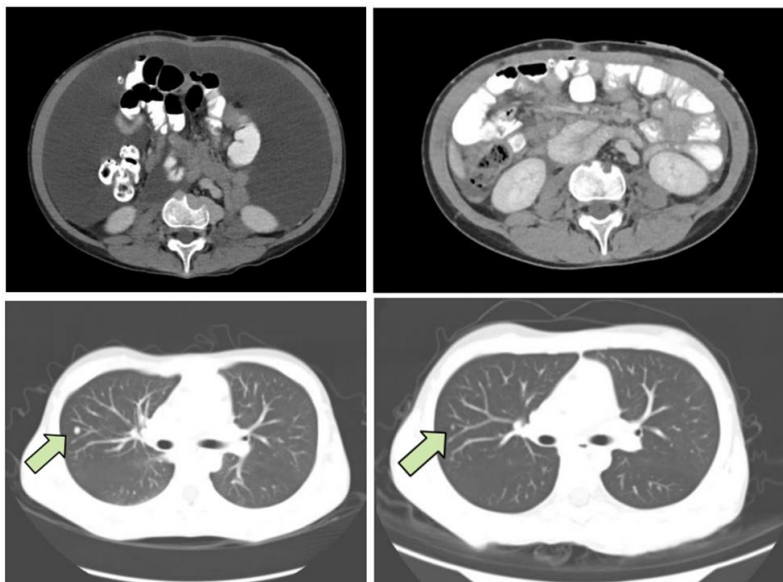
- Initiierung von 75 mg BID Larotrectinib
- Rückbildung der Schwellung des Abdomen mit signifikanter Aszites und Rückenschmerzen nach 14 Tagen

- Therapiebezogene UE inklusive leichter Fatigue und intermittierender Zytopenie vom CTCAE-Grad 1-2.
- Patient benötigte keine Dosisreduktion oder -unterbrechung wegen Toxizität.
- Das Ansprechen verstärkte sich weiter mit der vollständigen Rückbildung der Lungenmetastasen und nur noch PET-negativem Restgewebe an der Stelle der Tumorinvasion in die Wirbelkörper nach 22 Monaten.
- Patient weist einen Lansky Performance Status von 90 auf und konnte die Schule wieder besuchen.

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird nach 22 Monaten (Datenschnittpunkt) weiter fortgesetzt.

Pädiatrisches retroperitoneales undifferenziertes Sarkom



Baseline

Vor Zyklus 2

Abbildung 65: Fallstudie pädiatrisches retroperitoneales undifferenziertes Sarkom (*STRN-NTRK2*-Genfusion)

Quelle: (41, 74, 76)

Information zum Patienten

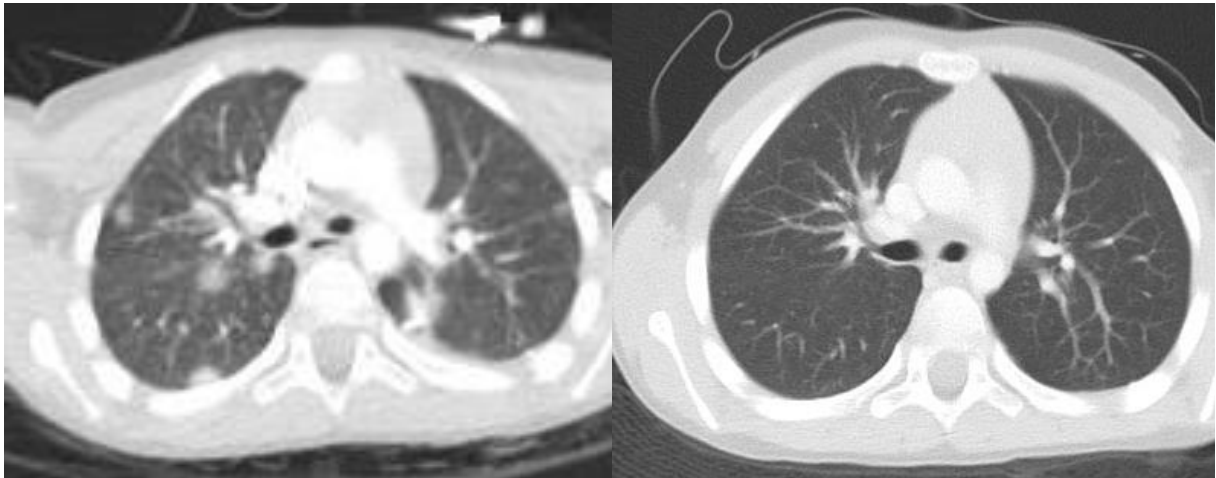
- 11-jähriges Mädchen, retroperitoneales undifferenziertes Sarkom
- Vorbehandlung:
 - Refraktär auf Behandlungen mit Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid, Ifosfamid/Etoposid, Sorafenib und Vincristin/Irinotecan

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib
- PR nach einem Zyklus mit schneller klinischer Verbesserung

Behandlungsstatus

- Patientin spricht nach 13 Zyklen (Datenschnittpunkt) weiterhin auf die Behandlung mit Larotrectinib an.

Pädiatrisches Spindelzellensarkom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion; Fall 1)

Baseline

Nach einem Zyklus

Abbildung 66: Fallstudie pädiatrisches Spindelzellensarkom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion, Fall 1)

Quelle: (74, 77)

Information zum Patienten

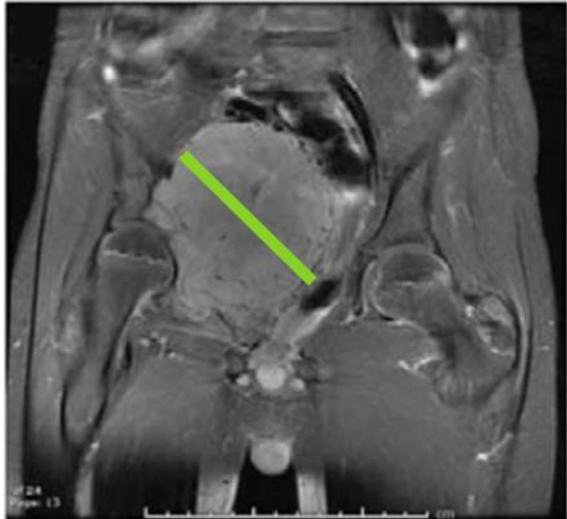
- 6-jähriger Patient, bei Geburt Diagnose eines lokalisierten, inoperablen, hochgradigen Spindelzellensarkoms des Fußes
- Vorbehandlung:
 - Ifosfamid/Doxorubicin
 - Amputation nach minimalem Ansprechen auf Ifosfamid/Doxorubicin
 - Multifokales pulmonales Rezidiv im Alter von fünf Jahren
 - *TPM3-NTRK1*-Genfusion wurde nachgewiesen

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

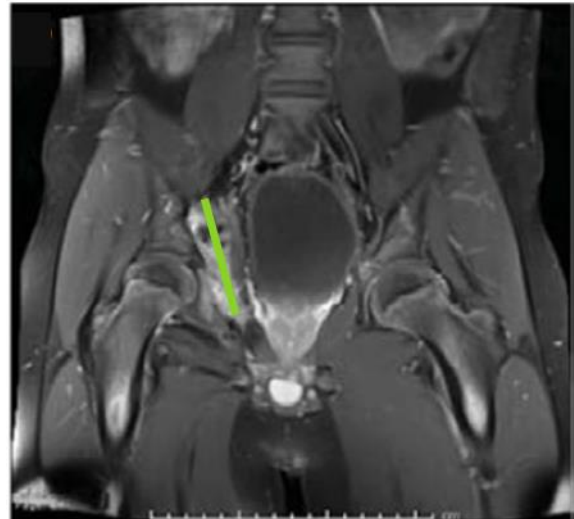
- Initiierung von Larotrectinib
- Nahezu CR nach einem Zyklus

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird nach mehr als einem Jahr (Datenschnittpunkt) fortgesetzt

Pädiatrisches Spindelzellensarkom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion; Fall 2)

Baseline



Nach 9 Zyklen

Abbildung 67: Fallstudie pädiatrisches Spindelzellensarkom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion; Fall 2)

Quelle: (32, 74)

Information zum Patienten

- 12-jähriger Patient, Spindelzellensarkom im Becken und in der Hüftgelenkspfanne
- Vorbehandlung:
 - Keine. Es waren keine Standardtherapien verfügbar und die chirurgische Resektion hätte wahrscheinlich zu erheblichen Funktionsstörungen geführt.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

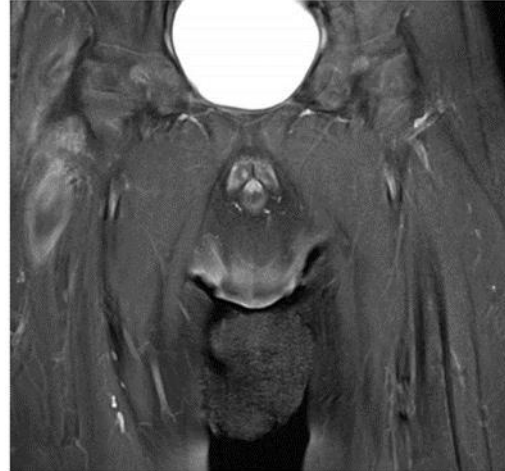
- Initiierung von Larotrectinib
- PR wurde beobachtet mit einer 31%-igen Reduktion der Tumorlast nach 8 Zyklen
- Unkomplizierte R0-Resektion nach 9 Zyklen

Behandlungsstatus

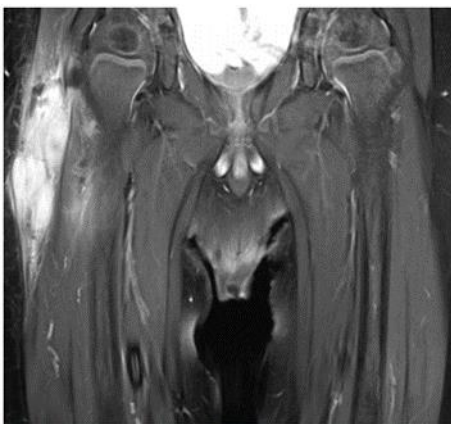
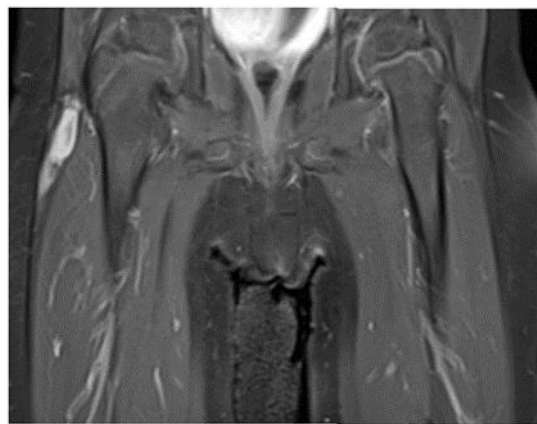
- Die Behandlung mit Larotrectinib wurde nach der Operation nicht fortgesetzt.
- Mehr als sieben Monate nach der Operation zeigte der Patient keine Hinweise für ein Tumorrezidiv.

Pädiatrisches Weichteilsarkom (*PDE4DIP-NTRK1*-Genfusion)

Baseline



Präoperativ

Rezidiv nach Operation mit positiven
Absetzungsrandern

Zweites PR

Abbildung 68: Fallstudie pädiatrisches Weichteilsarkom (*PDE4DIP-NTRK1*-Genfusion)

PR: Partielles Ansprechen;

Quelle: (32, 74)

Information zum Patienten

- 15-Monate alter Junge, lokalisiertes, intramuskuläres Weichteilsarkom des rechten Oberschenkels
- Vorbehandlung:
 - Chirurgische Resektion nach 1-2 Monate erneutes Tumorwachstum
 - Therapie mit jeweils einem Zyklus Vincristin, Actinomycin und Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid und Doxorubicin, kein Ansprechen

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib

- PR mit einer Reduktion der Tumorlast um 37% nach zwei Zyklen und eine Reduktion der Tumorlast um 64% nach sechs Zyklen.
- R2-Resektion
- Aufgrund des Nachweises eines Rezidivs wurde die Behandlung vier Wochen nach der Operation wieder aufgenommen und führte zu einem weiteren PR.
- Nach weiteren sieben Zyklen wurde eine zweite unkomplizierte R2-Resektion durchgeführt.
- Danach adjuvante Radiotherapie und weitere sieben Zyklen Larotrectinib; darunter Entwicklung eines CR

Behandlungsstatus

- Patient behielt CR zum Zeitpunkt des letzten Follow-up bei.

4.3.2.3.3.2 Speicheldrüsenkarzinom

4.3.2.3.3.2.1 Gepoolte Studiendaten

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=17)
Gesamtüberleben (OS)	
Anzahl auswertbarer Patienten	17
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	2 (12)
Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (4,07; 36,67+)
Rate (%) des OS zu 6, 12 Monaten ^c	94; 94
Progressionsfreies Überleben basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	17
Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	4 (24)
Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (0,72; 35,58+)
Rate (%) des PFS zu 6, 12 Monaten ^c	88; 80
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	17
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%)	15 (88)
(95%-KI) ^b (%)	(64; 99)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=17)
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} in Monaten basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{e,f} (bestätigt)	15
Zensiert ^{f,g} , n (%)	13 (87)
Median (Q1; Q3)	NE (3,71+; 33,68+)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} basierend auf IRC-Bewertung	
6 Monate	100
12 Monate	91
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^h basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	4 (24)
Surgical Complete Response (sCR)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	11 (65)
Stable Disease	0 (0)
Progression (PD)	2 (12)
Nicht auswertbar (NE)	0 (0)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{j,k} basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	17
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16	15
DCR (%) (95%-KI)	88 (64; 99)
<p>a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>e: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>f: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>g: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>h: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>i: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>j: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>k: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar/ Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechraten; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Das mediane OS wurde bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom noch nicht erreicht (Min: 4,07; Max: 36,67+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 94%. Für Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom wurde das mediane PFS nicht erreicht (Min: 0,72; Max: 35,58+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 88%, zu 12 Monaten lag sie bei 80%.

In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 88% der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom ein Gesamtansprechen aufwiesen (95%-KI: 64%; 99%). Die mediane DOR wurde für Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Q1; Q3: 3,71+; 33,68+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten waren es 91%.

Fast jeder vierte Patient (24%) erreichte ein CR. 65% der Patienten wiesen ein PR auf und 12% eine PD. Die DCR lag bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom bei 88% (95%-KI: 64%; 99%).

Alle Angaben beruhen auf Einschätzung des IRC.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=17)	Overall Safety (N=22)
UE bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom, n (%)		
UE	17 (100)	22 (100)
Therapiebezogene ^a UE	16 (94)	20 (91)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	9 (53)	10 (45)
SUE	4 (24)	5 (23)
a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60, 71)		

Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens insgesamt nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Die Ergebnisse für UE waren konsistent mit den Gesamtergebnissen. 94% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 53% der

Patienten wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei etwa einem Viertel der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom auf.

4.3.2.3.3.2.2 Intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-139: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	4	4
MW (SD)	1,800 (1,886)	1,799 (1,884)
Median	1,536	1,536
(Min; Max)	(0,08; 4,05)	(0,08; 4,05)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	2 (50,0)	2 (50,0)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	2 (50,0)	2 (50,0)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

Tabelle 4-139 zeigt den intraindividuellen Vergleich der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. Zwei Patienten (50%) wiesen einen GMI <1 auf, die anderen beiden Patienten wiesen einen GMI ≥1,33 auf. Drei der vier Patienten waren zensiert.

4.3.2.3.3.2.3 Fallstudien

Sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 1)



Baseline

Zyklus 3, Tag 1

Zyklus 9, Tag 1

Abbildung 69: Fallstudie sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 1)

Quelle: (74, 78)

Information zum Patienten

- 33 Jahre alter Patient mit sekretorischem Speicheldrüsenkarzinom (ehemals als Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC) der Speicheldrüse bezeichnet)
- Vortherapie: Docetaxel+Carboplatin+5-Fluorouracil (5-FU); danach PD

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Bestätigtes PR

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird fortgesetzt; am 17. April 2016 befand sich der Patient in Zyklus 10

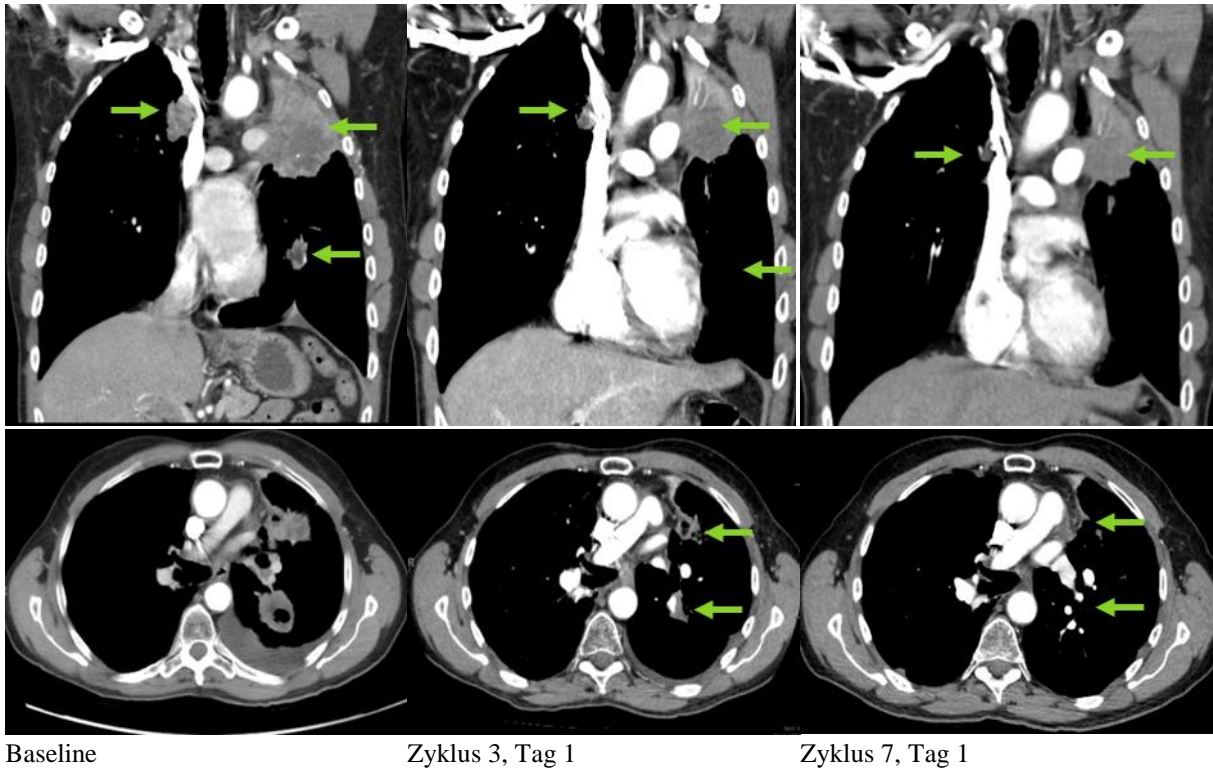
Sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (ETV6-NTRK3-Genfusion, Fall 2)

Abbildung 70: Fallstudie sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (ETV6-NTRK3-Genfusion, Fall 2)

Quelle: (74)

Information zum Patienten

- 66 Jahre alter Patient mit sekretorischem Speicheldrüsenkarzinom
- Vortherapie: PD nach Radiotherapie, Dasatinib, GDC-0941+Erlotinib und ABBV-399

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Dosisreduktion auf 100 mg QD zu Zyklus 1 Tag 2 aufgrund vorübergehendem Schwindel, vermutlich in Zusammenhang mit Larotrectinib
- Bestätigtes PR

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 17. Juli 2017 weiter fortgesetzt. Die Dauer der Behandlung betrug mindestens 21 Monate.

4.3.2.3.3.3.3 Infantiles Fibrosarkom**4.3.2.3.3.3.3.1 Gepoolte Studiendaten**

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit IFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=13)
Gesamtüberleben (OS)	
Anzahl auswertbarer Patienten	13
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	0 (0)
Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (5,49+; 26,71+)
Rate (%) des OS zu 6, 12 Monaten ^c	100; 100
Progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	13
Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	3 (23)
Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (3,22+; 20,90+)
Rate (%) des PFS zu 6, 12 Monaten ^c	83; 69
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	13
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%) (95%-KI) ^b (%)	12 (92) (64; 100)
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} in Monaten basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{e,f} (bestätigt)	12
Zensiert ^{f,g} , n (%)	9 (75)
Median (Q1; Q3)	NE (1,58+; 17,28+)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} basierend auf IRC-Bewertung	
6 Monate	80
12 Monate	60

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=13)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^h basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	3 (23)
Surgical Complete Response (sCR)	1 (8)
Partielles Ansprechen (PR)	8 (62)
Stable Disease	1 (8)
Progression (PD)	0 (0)
Nicht auswertbar (NE)	0 (0)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{j,k} basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	13
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16	13
DCR (%) (95%-KI)	100 (75; 100)
<p>a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>e: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>f: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>g: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>h: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>i: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>j: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>k: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar/ Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Das mediane OS wurde bei Patienten mit IFS noch nicht erreicht (Min: 5,49+; Max: 26,71+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Für Patienten mit IFS wurde das mediane PFS nicht erreicht (Min: 3,22+; Max: 20,90+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 83%, zu 12 Monaten lag sie bei 69%.

In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 92% der Patienten mit IFS ein Gesamtansprechen aufwiesen (95%-KI: 64%; 100%). Die mediane DOR wurde für Patienten mit IFS zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Q1; Q3: 1,58+; 17,28+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten lag bei 80%, zu 12 Monaten lag sie bei 60%.

23% der Patienten mit IFS erreichten ein CR auf, ein Patient (8%) wies ein sCR auf, 62% der Patienten wiesen ein PR auf und ein Patient (8%) eine Stable Disease. Die DCR lag bei Patienten mit IFS bei 100% (95%-KI: 75%; 100%).

Alle Angaben beziehen sich auf die Einschätzung gemäß IRC.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit IFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=13)	Overall Safety (N=18)
UE bei Patienten mit IFS, n (%)		
UE	NR	17 (94)
Therapiebezogene ^a UE	11 (85)	14 (78)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	8 (62)	9 (50)
SUE	5 (38)	6 (33)
a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60, 71)		

Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Die Ergebnisse für UE waren konsistent mit den Gesamtergebnissen. In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen 85% der Patienten mindestens ein therapiebezogene UE auf. 62% der Patienten mit IFS wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf und 38% der Patienten wiesen mindestens ein SUE auf.

4.3.2.3.3.3.2 Intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-142: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für Patienten mit IFS - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	3	3
MW (SD)	3,405 (2,182)	3,405 (2,182)
Median	3,641	3,641
(Min; Max)	(1,12; 5,46)	(1,12; 5,46)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	0	0
1 bis <1,33	1 (33,3)	1 (33,3)
≥1,33	2 (66,7)	2 (66,7)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

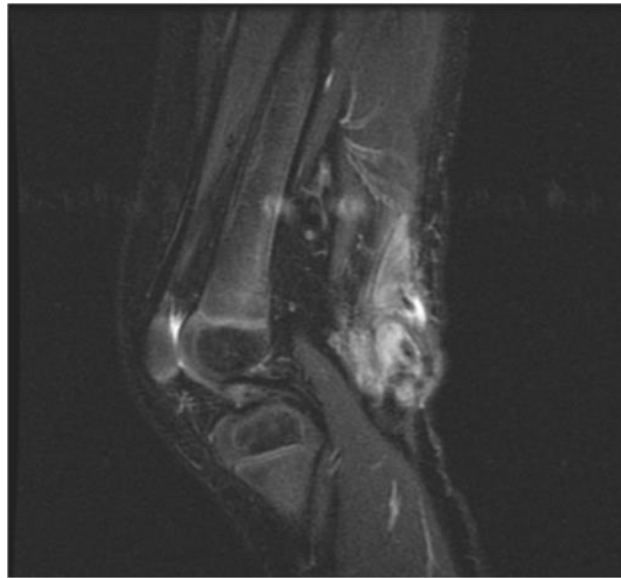
Tabelle 4-142 zeigt den intraindividuellen Vergleich der Patienten mit IFS mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. Kein Patient wies einen GMI <1 auf, ein Patient wies einen GMI zwischen 1 und <1,33 auf, die anderen beiden Patienten wiesen einen GMI ≥1,33 auf. Zwei der drei Patienten waren zensiert.

4.3.2.3.3.3.3 Fallstudien

Infantiles Fibrosarkom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion; Fall 1)



Baseline



Start von Zyklus 3

Abbildung 71: Fallstudie IFS (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 1)

IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (32, 74)

Information zum Patienten

- Zwei Jahre altes Mädchen, nicht resezierbares IFS im Weichgewebe hinter dem Knie
- Vorbehandlung:
 - Zwei Zyklen Vincristin, Actinomycin und Cyclophosphamid
 - Danach Krankheitsprogression. Die einzige verbleibende Therapieoption war eine Beinamputation.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

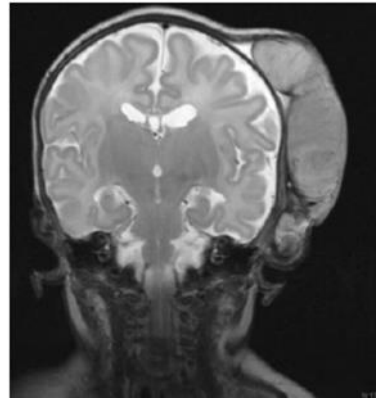
- Initiierung von Larotrectinib
- PR mit 52%-iger Reduktion der Tumorlast nach vier Zyklen, Gliedmaßen-schonende chirurgische Resektion des Resttumors
- Pathologisch bestätigtes CR mit tumorzellfreien Resektionsrändern (R0-Resektion); Nekrose >98%
- Keine Funktionseinschränkung nach der Operation

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt der Publikation der Daten war die Patientin mehr als 15 Monate nach der Operation krankheitsfrei.

Infantiles Fibrosarkom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion; Fall 2)

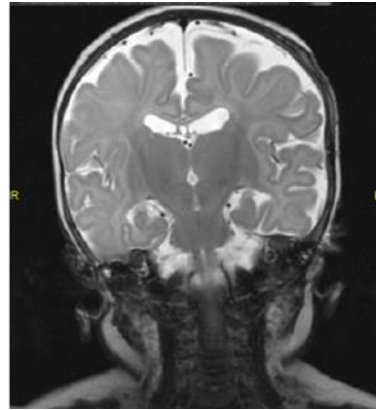
Baseline



Baseline



Nach 4 Dosen



Vor Zyklus 3

Abbildung 72: Fallstudie IFS (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 2)

IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (74, 76)

Information zum Patienten

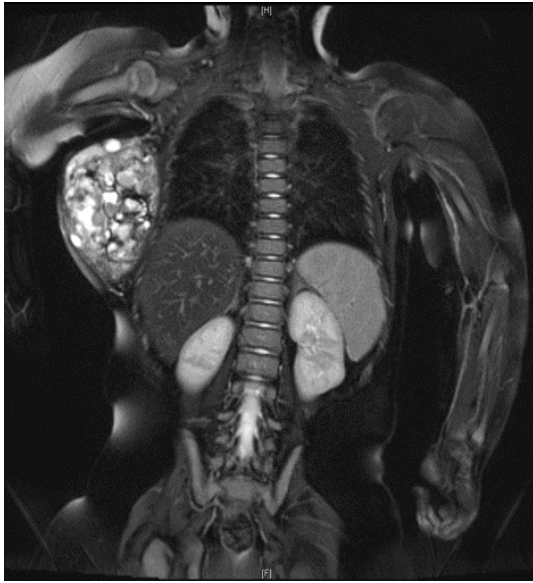
- 31 Tage alter Säugling, IFS der Kopfhaut
- Vorbehandlung:
 - Chirurgische Resektion, aber schnelleintretendes Rezidiv

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

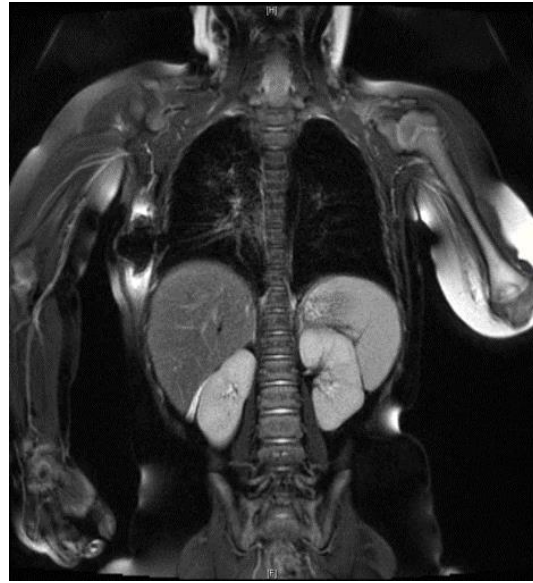
- Initiierung von Larotrectinib
- Deutliche klinische Verbesserung nach vier Dosen
- CR nach zwei Zyklen

Behandlungsstatus

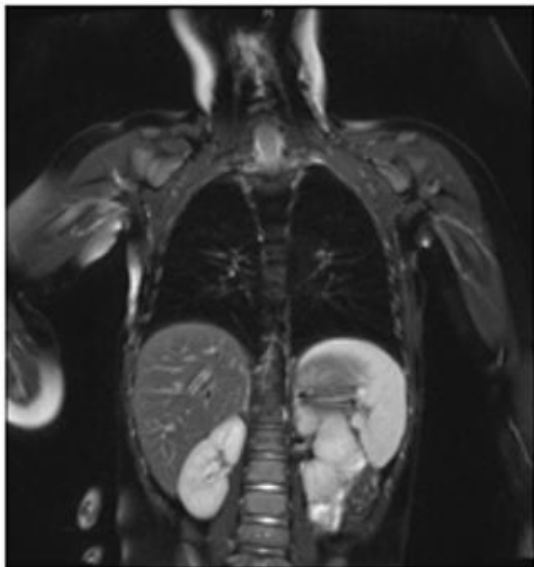
- Zum letzten Datenschnittpunkt (Juli 2018), 14 Monate nach Erreichung des CR, war der Patient noch in CR und unter Therapie mit Larotrectinib

Infantiles Fibrosarkom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion; Fall 3)

Baseline



Zyklus 3



3,5 Monate nach vollständiger Resektion

Abbildung 73: Fallstudie IFS (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 3)

IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (74, 79, 80)

Information zum Patienten

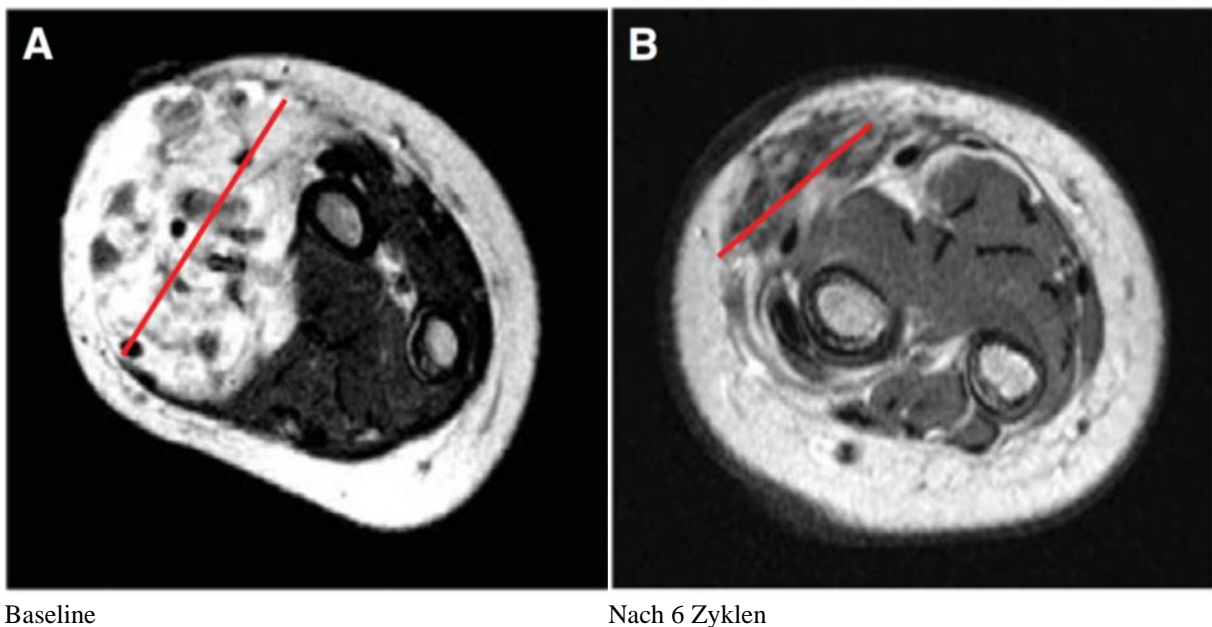
- Acht Monate alter Junge, angeborenes IFS mit *ETV6-NTRK3*-Genfusion
- Vorbehandlung
 - Refraktär gegenüber zwei vorherigen Chemotherapieregimen: Vincristin/Actinomycin und Doxorubicin/Ifosfamid

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Larotrectinib (100 mg BID) wurde initiiert im Rahmen der Studie LOXO-TRK-15003
- Sofortige Abnahme der Tumormasse während Zyklus 1
- PR zu Zyklus 3, Tag 1
- Vollständige Resektion des Tumors zu Zyklus 8

Behandlungstatus

- Behandlung mit Larotrectinib wurde gestoppt; CR nach chirurgischer Resektion; Dauer der Behandlung: 7 Monate

Infantiles Fibrosarkom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion; Fall 4)Abbildung 74: Fallstudie IFS (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 4)

IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (32, 74)

Information zum Patienten

- Fünf Monate alter Junge, IFS des Weichgewebes des Unterarms
- Vorbehandlung:
 - Zwei Zyklen Vincristin/Actinomycin mit Progression
 - Chemotherapie wurde auf VAC umgestellt, aber das Ansprechen blieb unzureichend, um eine schonende Operation zu ermöglichen.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

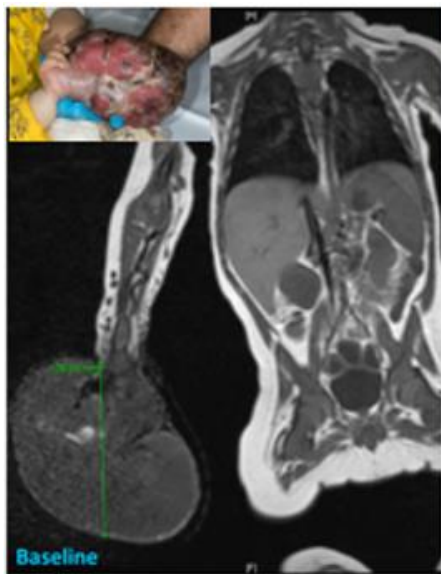
- Initiierung von Larotrectinib

- PR nach vier Zyklen mit einer 45%-igen Reduktion der Tumorlast
- Gliedmaßen-erhaltende Operation nach sechs Zyklen, pathologisch nachgewiesenes CR und tumorzellfreie Resektionsränder (R0 Resektion)

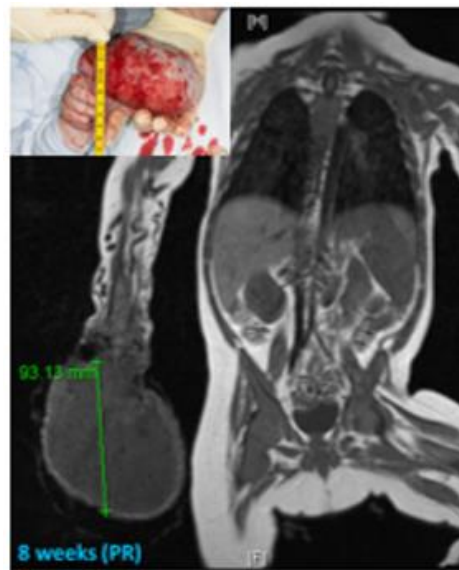
Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up war der Patient für mehr als zwölf Monate krankheitsfrei.

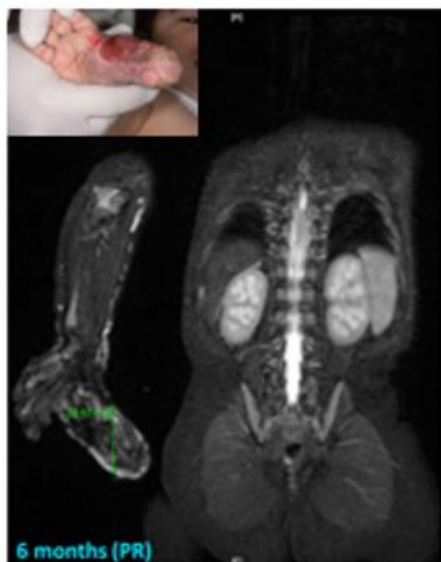
Infantiles Fibrosarkom (ETV6-NTRK3-Genfusion; Fall 5)



Baseline



PR nach 8 Wochen



PR nach 6 Monaten

Abbildung 75: Fallstudie IFS (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 5)

IFS: Infantiles Fibrosarkom; PR: Partielles Ansprechen

Quelle: (80)

Information zum Patienten

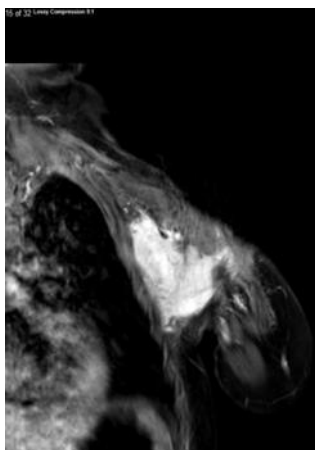
- 5,5 Monate alter Junge, IFS mit Lungenmetastasen; *ETV6-NTRK3*-Genfusion,
- Vorbehandlung:
 - Vincristin/Actinomycin + Vincristin/Actinomycin/Cyclophosphamid; Irinotecan; darunter Progression
- Wundinfektion und Elektrolytverlust (Na = 116 mmol/L)

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib
- PR nach acht Wochen, Rückbildung der Lungenläsionen nach 6 Monaten

Behandlungsstatus

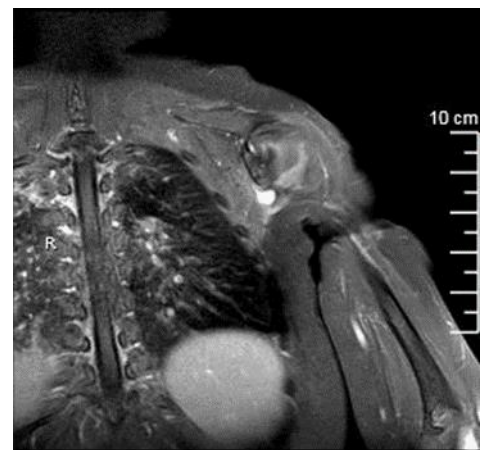
- Behandlung mit Larotrectinib wird fortgesetzt; derzeit stabil (8 Monate)

Infantiles Fibrosarkom (*SQSTM1-NTRK1*-Genfusion)

Baseline



Nach 5 Zyklen



Nach 12 Zyklen

Abbildung 76: Fallstudie IFS (*SQSTM1-NTRK1*-Genfusion)

IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (32, 74, 77)

Information zum Patienten

- Zwei Jahre altes Mädchen, großes IFS der Schulter, das sich über die Axilla, den Hals bis zum Rücken ausdehnte; Nachweis einer *SQSTM1-NTRK1*-Genfusion
- Vorbehandlung:
 - Vier Zyklen Vincristin, Actinomycin und Cyclophosphamid mit Stable Disease und anschließendem Versuch einer kompletten chirurgischen Resektion; Ergebnis: R1-Resektion

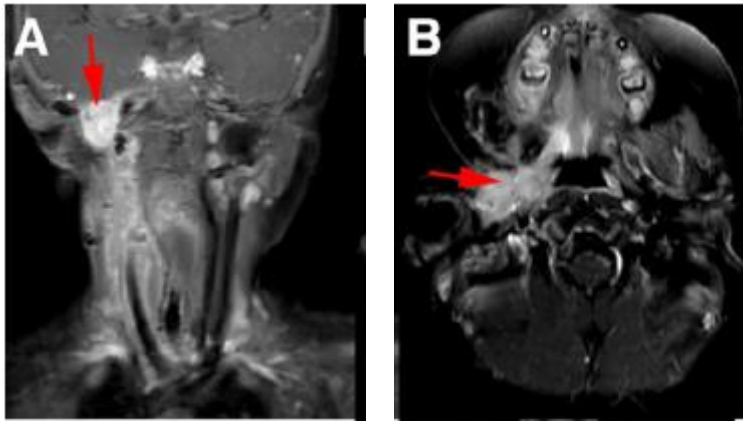
- Nach ca. 7 Monaten Auftreten eines lokalen Rezidivs; erneute chirurgische Resektion (R1) und zusätzliche Gabe von vier Zyklen Vincristin, Actinomycin und Cyclophosphamid
- Nach ca. 6 Monaten nach Beendigung der Chemotherapie erneutes lokales Rezidiv, Ablationsversuch mit Radiotherapie, chirurgische Therapieoption bestand nur noch in einer Amputation; daher erneute Gabe von zwei Zyklen Ifosfamid/Etoposid mit unzureichendem Ansprechen.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

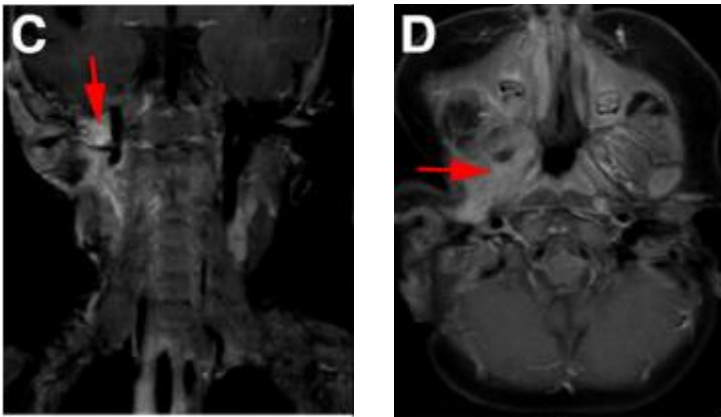
- Initiierung von Larotrectinib
- Bestätigtes PR mit 93%-Reduktion der Tumorlast
- Nach 14 Zyklen Larotrectinib unkomplizierte R1-Resektion eines kleinen langsam wachsenden, verbliebenen Tumorknotens; Tumorzellen im Resektionsrand nachweisbar

Behandlungsstatus

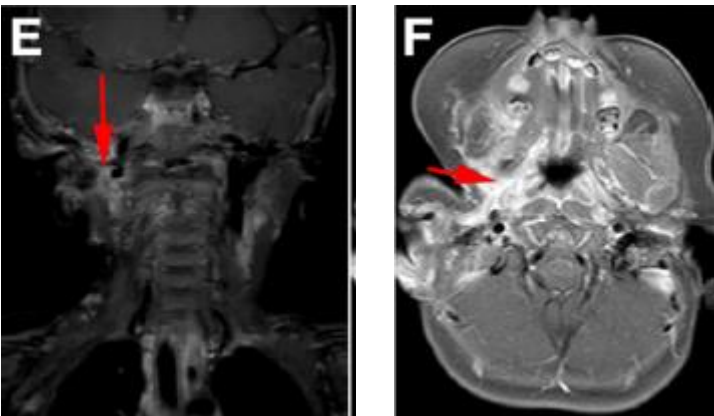
- Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up wurde die adjuvante Behandlung mit Larotrectinib weitergeführt.
- Keine Evidenz einer Krankheitsprogression nach insgesamt 20 Zyklen der Behandlung (7 Zyklen davon nach der letzten Resektion).

Infantiles Fibrosarkom (ETV6-NTRK3-Genfusion, Fall 6)

Baseline



Nach einem Monat



Nach zwei Monaten

Abbildung 77: Fallstudie IFS (ETV6-NTRK3-Genfusion, Fall 6)

IFS: Infantiles Fibrosarkom

Quelle: (38)

Information zum Patienten

- Geburt eines Mädchens mit einer großen vaskulären rechtsseitigen Halsmasse, die bis zum Gesicht reichte.
- Zunächst Diagnose eines kongenitalen Hämangioms

- Im Alter von 6 Monaten schnelles Wachstum des Tumors; daraufhin chirurgische Exzision und Diagnose eines IFS mit *ETV6*-Translokation
- Schnelles postoperatives Tumorwachstum mit Erreichen der Mundhöhle
- Vorbehandlungen:
 - Chemotherapie mit Vincristin, Actinomycin-D und Cyclophosphamid; Progression der Erkrankung nach nur einem Zyklus
 - Chemotherapie mit Ifosfamid und Doxorubicin mit Operation inkl. einer Tracheostomie wegen einer oropharyngealen Obstruktion
 - Danach zwei zusätzliche Zyklen an Ifosfamid und Doxorubicin und vier Zyklen mit Ifosfamid und Etoposid mit nur minimalem Einfluss auf den Tumor
 - Tumorprogression bis zur Schädelbasis, dem Mastoid und der zervikalen Gefäße
 - Ausgiebige Radikalresektion im Oktober 2015 ohne klare Resektionsränder
 - 5 Wochen nach der Resektion ergab eine Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchung eine 20x19x18 mm grosse Tumorkläsion an der Schädelbasis unter Einbeziehung des Innenohres (Abbildung 77, A und B)
 - Weitere Chemotherapie wurde als vergeblich eingestuft, wegen mangelndem Ansprechen auf alle Standardregime. Eine wiederholte chirurgische Resektion wurde als nicht möglich erachtet. Eine therapeutische Strahlentherapie war zwar möglich, aber aufgrund des Alters der Patientin und der Lokalisation der Erkrankung wurde erwartet, dass sie langfristig verheerende Folgen haben würde.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib im Dezember 2015 im Alter von 16 Monaten
- Verbesserte Teilnahme und Verspieltheit bereits während des ersten Behandlungszyklus
- Zum Ende des ersten Zyklus: 90%-ige Reduktion der Größe und Ausdehnung der Tumormasse im MRT festgestellt (Abbildung 77, C und D)
- Ende des zweiten Zyklus: in der MRT bestätigtes PR (Abbildung 77, E und F)
- Während der ersten beiden Zyklen wies der Patient Fieber und PCR-bestätigte Influenza auf (nicht therapiebezogen), es traten keine therapiebezogenen UE auf.

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt der Auswertung und Publikationsvorbereitung wurde die Patientin im Zyklus 5 weiterbehandelt mit einem weiterhin nach RECIST bestätigten PR.

4.3.2.3.3.4 Schilddrüsenkarzinom**4.3.2.3.3.4.1 Gepoolte Studiendaten**

Tabelle 4-143: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=10)
Gesamtüberleben (OS)	
Anzahl auswertbarer Patienten	10
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	2 (20)
Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (3,02; 33,41+)
Rate (%) des OS zu 6, 12 Monaten ^c	90; 90
Progressionsfreies Überleben (PFS) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	10
Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	4 (40)
Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (0,92; 31,38+)
Rate (%) des PFS zu 6, 12 Monaten ^c	70; 70
Gesamtansprechrage (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	10
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%) (95%-KI) ^b (%)	7 (70) (35; 93)
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} in Monaten basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{e,f} (bestätigt)	7
Zensiert ^{f,g} , n (%)	5 (71)
Median (Q1; Q3)	NE (3,71; 29,80+)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} basierend auf IRC-Bewertung	
6 Monate	86
12 Monate	86

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=10)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^h basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	1 (10)
Surgical Complete Response (sCR)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	6 (60)
Stable Disease	1 (10)
Progression (PD)	2 (20)
Nicht auswertbar (NE)	0 (0)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{j,k} basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	10
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16	8
DCR (%) (95%-KI)	80 (44; 97)
<p>a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>e: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>f: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>g: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>h: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>i: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>j: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>k: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht erreicht/ Nicht schätzbar/ Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtansprechen; PFS: Progressionsfreies Überleben; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61)</p>	

Das mediane OS wurde bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom noch nicht erreicht (Min: 3,02; Max: 33,41+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 90%. Für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde das mediane PFS nicht erreicht (Min: 0,92; Max: 31,38+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten und 12 Monaten lag jeweils bei 70%.

In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 70% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ein Gesamtansprechen aufwiesen (95%-KI: 35%; 93%). Die mediane DOR wurde für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Q1; Q3: 3,71; 29,80+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten lag bei 86%, zu 12 Monaten lag sie bei 86%.

Ein Patient (10%) mit Schilddrüsenkarzinom erreichte ein CR auf, 60% der Patienten wiesen ein PR auf, ein Patient (10%) eine Stable Disease und 20% eine PD. Die DCR lag bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei 80% (95%-KI: 44%; 97%).

Alle Angaben beziehen sich auf die Einschätzung gemäß IRC.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=10)	Overall Safety (N=NR)
UE bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, n (%)		
UE	NR	NR
Therapiebezogene ^a UE	9 (90)	NR
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	4 (40)	NR
SUE	3 (30)	NR
a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (71)		

Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Die Ergebnisse für UE waren konsistent mit den Gesamtergebnissen. In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen 90% der Patienten mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 40% der Patienten wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 30% der Patienten auf.

4.3.2.3.3.4.2 Intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-145: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	6	6
MW (SD)	4,417 (3,644)	4,417 (3,644)
Median	3,008	3,008
(Min; Max)	(0,42; 10,73)	(0,42; 10,73)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	1 (16,7)	1 (16,7)
1 bis <1,33	0	0
≥1,33	5 (83,3)	5 (83,3)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

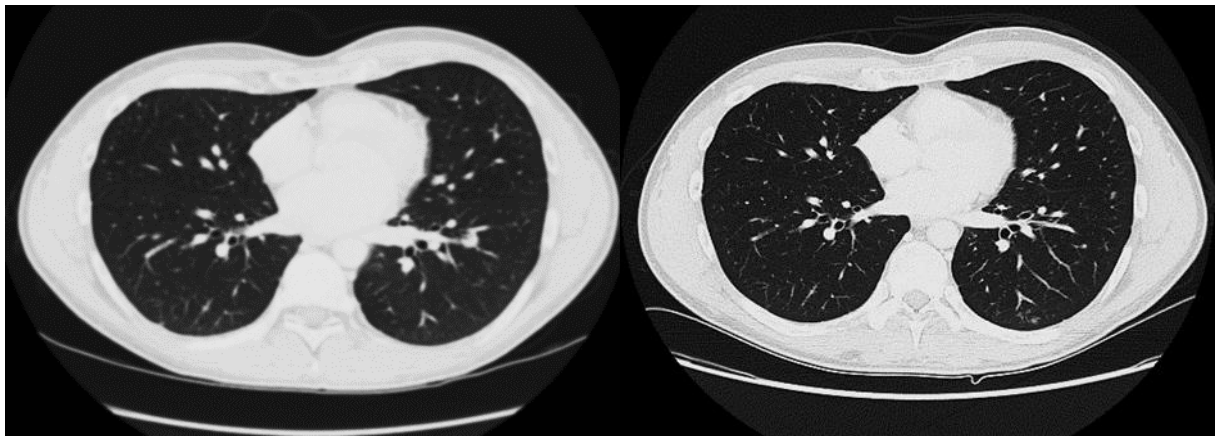
Tabelle 4-145 zeigt den intraindividuellen Vergleich der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. Ein Patient (16,7%) wies einen GMI <1 auf, kein Patient wies einen GMI zwischen 1 und <1,33 auf und fünf Patienten (83,3%) wiesen einen GMI ≥1,33 auf.

4.3.2.3.3.4.3 Fallstudien

Papilläres Schilddrüsenkarzinom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion)



Baseline



Zyklus 3, Tag 1

Zyklus 7, Tag 1

Abbildung 78: Fallstudie papilläres Schilddrüsenkarzinom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion)

Quelle: (74, 81)

Information zum Patienten

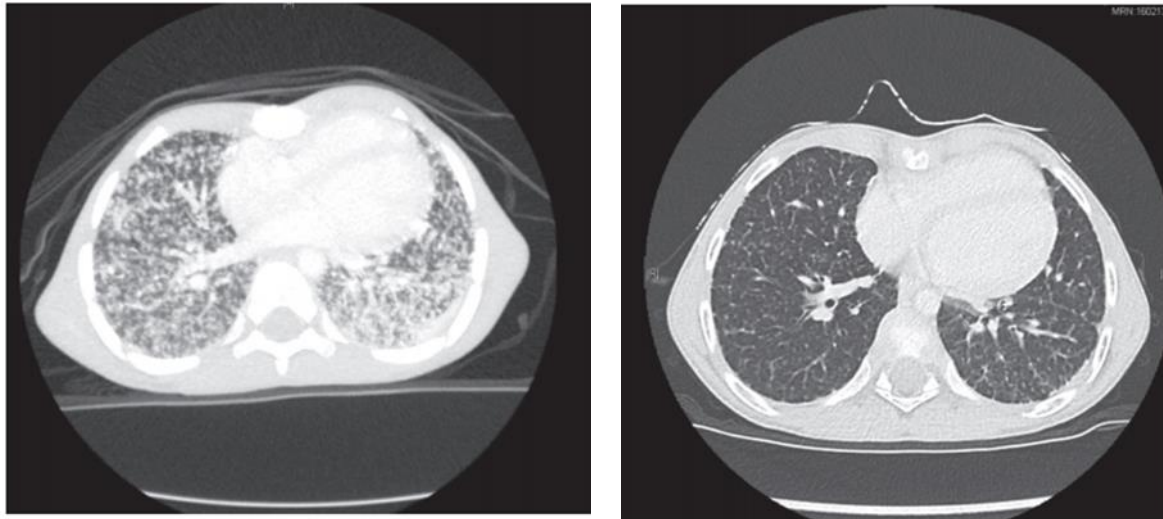
- 33 Jahre alter Patient mit papillärem Schilddrüsenkarzinom
- Vorbehandlung:
 - Radioaktives Jod, Pazopanib und Trametinib; der Patient wies einen Progress unter diesen Therapien auf

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Bestätigtes PR
- Schnelle Verbesserung der zervikalen Lymphadenopathie
- Behandlungsdauer von mehr als 28 Monaten

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Februar 2018 wurde die Behandlung mit Larotrectinib weiter fortgesetzt

Pädiatrisches papilläres Schilddrüsenkarzinom (*SQSTM1-NTRK1*-Genfusion)

Baseline

Nach 2 Zyklen

Abbildung 79: Fallstudie pädiatrisches papilläres Schilddrüsenkarzinom (*SQSTM1-NTRK1*-Genfusion)

Quelle: (74, 82)

Information zum Patienten

- Fünf Jahre alter Patient mit papillärem Schilddrüsenkarzinom
- Metastasen in regionalen Lymphknoten und in der Lunge
- Vorbehandlung:
 - Schilddrüsenresektion, Lymphknoten-Dissektion und zwei 65 mCi-Dosen von I-131
 - Entwickelte Hypoxie und Dyspnoe im Alter von 7 Jahren; Initiierung von Lenvatinib führte zu einer Verbesserung der Symptome nach einem Monat
 - Lenvatinib wurde abgesetzt, als das NGS eine *SQSTM1-NTRK1*-Genfusion zeigte

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

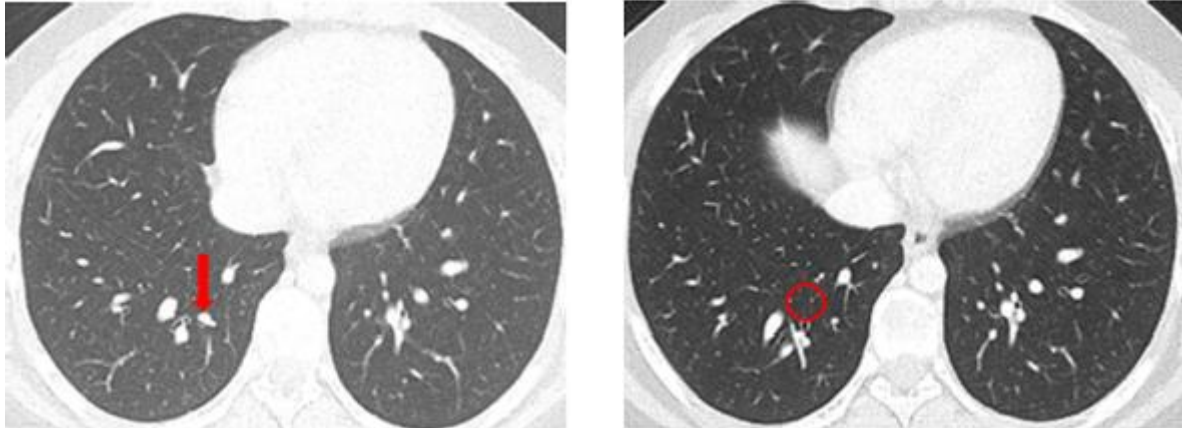
- Initiierung von Larotrectinib

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Februar 2018 wurde die Behandlung mit Larotrectinib weiter fortgesetzt. Der Patient hatte zu diesem Zeitpunkt keine Atemwegsbeschwerden oder sonstigen Einschränkungen in der Aktivität.

- Keine Atemwegsbeschwerden oder Einschränkung der Aktivität

Pädiatrisches papilläres Schilddrüsenkarzinom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion)



Baseline

Nach 4 Zyklen

Abbildung 80: Fallstudie pädiatrisches papilläres Schilddrüsenkarzinom (*TPM3-NTRK1*-Genfusion)

Quelle: (39)

Information zum Patienten

- 12 Jahre alter Junge mit schmerzloser Masse im rechten Halsbereich; im Ultraschall von rechter Schilddrüsenhälfte ausgehend, regionale Lymphknotenschwellung.
- Totale Thyreoidektomie, Bestätigung der Diagnose eines papillären Schilddrüsenkarzinoms am rechten Lappen und mikroskopische Beteiligung des Isthmus und linken Lappens. Positive Operationsränder (R1) mit mehreren beteiligten Lymphknoten
- Vorbehandlungen:
 - Postoperative Therapie mit 100 mCi I^{131} RAI und Schilddrüsenhomonersatztherapie
 - Rezidiv nach einem Jahr mit steigenden Thyreoglobulin-Werten und Tumorherden im Hals, Schilddrüsenbett und den paratrachealen Lymphknoten sowie pulmonalen Metastasen
 - Zervikale Debulking-Operation und anschließende erneute Therapie mit 150 mCi I^{131} RAI
 - Follow-up Bildgebung ergab eine Progression mit vielen pulmonalen metastasierenden Knötchen
 - Tumormaterial wurde mittels Whole Genome Sequencing (WGS) und Transkriptom-Sequenzierung untersucht und ergaben u. a. eine *TPM3:NTRK1*-Genfusion-Bestätigung dieser Genfusion auch mittels PCR an diesem und archiviertem Tumormaterial von der Erstresektion.

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib
- Nach 2 Zyklen Reduktion der Gesamtanzahl an Lungenknötchen
- Nach 4 und 6 Zyklen weitere Verbesserung mit exzellentem Funktionsstatus (Lansky 100) ohne therapiebezogene Toxizität

Behandlungsstatus

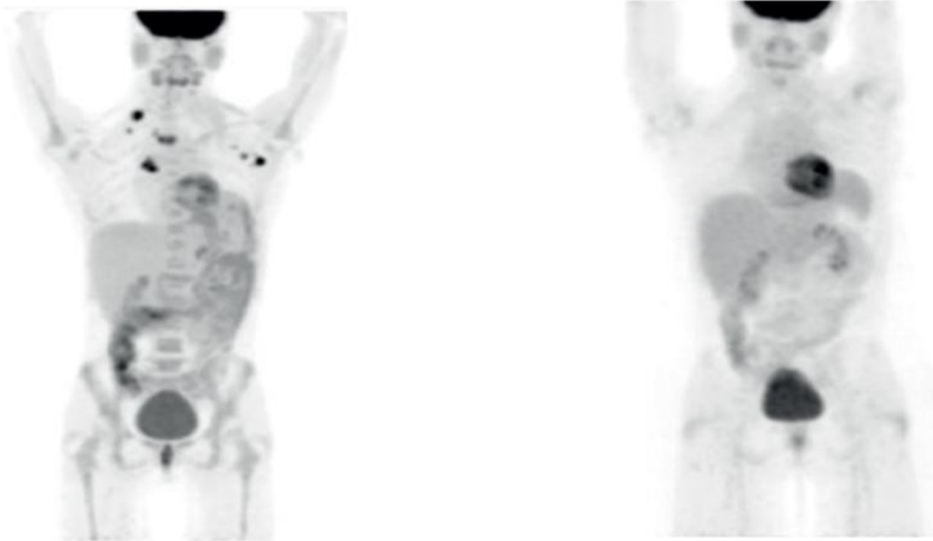
- Der Patient zeigt 10 Monate nach Initiierung der Therapie eine nahezu vollständige Rückbildung der multiplen Lungenknoten und weist einen ausgezeichneten Funktionsstatus auf.

4.3.2.3.3.5 Tumorart-spezifische Darstellung für weitere Tumorentitäten mit weniger als 10 Patienten – weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.5.1 Lungenkarzinom****Gepoolte Studiendaten**

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen sieben Patienten ein Lungenkarzinom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Lungenkarzinom noch nicht erreicht (Min: 5,52+; Max: 28,52+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Die ORR betrug 71% (95%-KI: 29%; 96%). Das mediane PFS wurde nicht erreicht (Min: 1,81+; Max: 27,60 Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 80%. Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Q1; Q3: 7,39+; 25,79+ Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 75%. Ein Patient (14%) wies ein CR auf, 57% ein PR, 29% der Patienten wiesen eine Stable Disease als BOR auf. Die DCR lag bei Patienten mit Lungenkarzinom bei 86% (95%-KI: 42%; 100%).

Fallstudien

NSCLC (Adenokarzinom, IRF2BP2-NTRK1-Genfusion)



Baseline

Nach 2 Monaten

Abbildung 81: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom, *IRF2BP2-NTRK1*-Genfusion)

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (74, 83)

Information zum Patienten

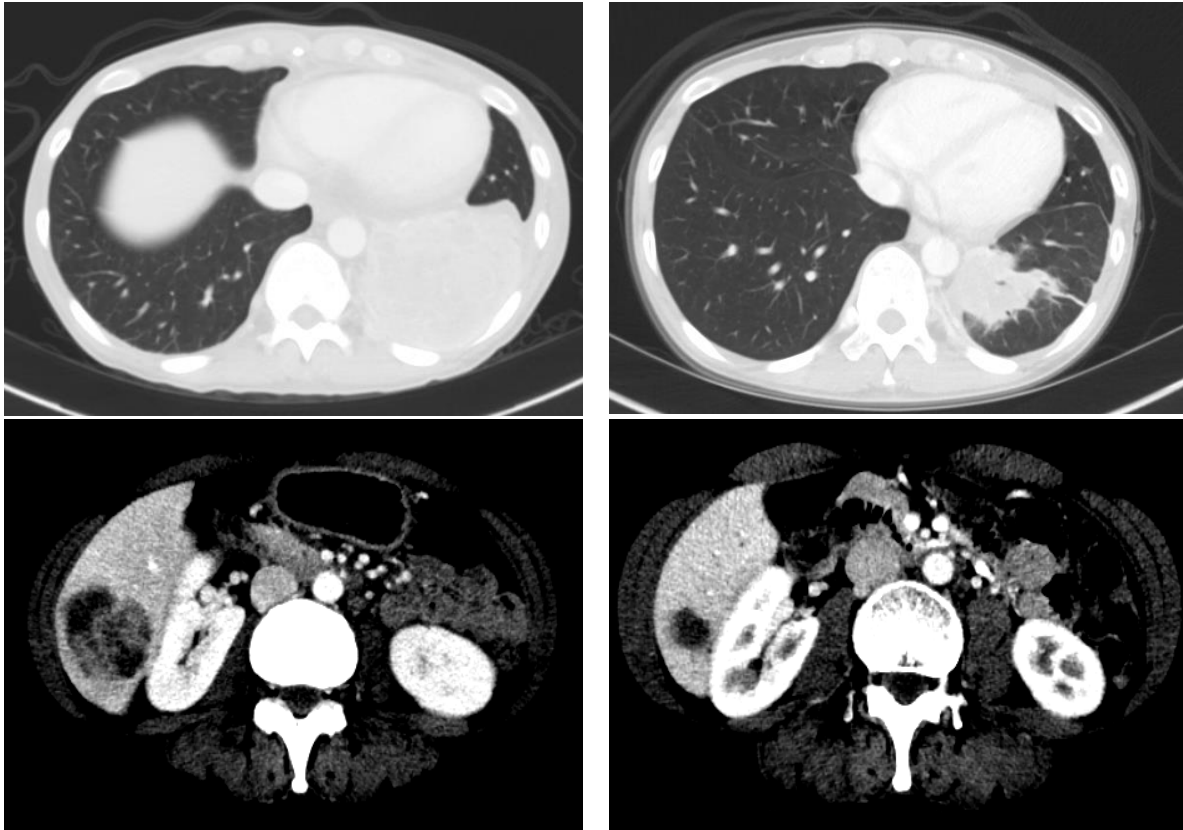
- 31 Jahre alte Patientin mit NSCLC Adenokarzinom im Stadium IV
- Metastasen: Lymphknoten des Nackenbereiches, der Achselhöhlen und des rechten internen Lymphknotens der Brust
- In Anamnese Hodgkin-Lymphom, das mit ABVD-Chemotherapie (Adriamycin+Bleomycin+Vinblastin+Dacarbazin) und Strahlentherapie behandelt wurde
- Kein Ansprechen auf frühere systemische Behandlungen mit Cisplatin, Pemetrexed und Docetaxel

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID); zu Studienbeginn zeigte die Patientin eine periphere Neuropathie, Nackenschmerzen und eine Mukositis als noch bestehende Residuen der Vortherapien
- Bestätigtes CR an Tag 56 mit kompletter Behebung aller zu Baseline bestehenden Symptome
- Dauer des Ansprechens von über 20,3 Monaten
- UE waren hauptsächlich vom CTCAE-Grad 1, es traten keine SUE auf

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt der Publikation der Fallstudie wurde die Behandlung mit Larotrectinib fortgesetzt

NSCLC (Adenokarzinom, SQSTM1-NTRK1-Genfusion)

Baseline

Zyklus 4

Abbildung 82: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom, *SQSTM1-NTRK1*-Genfusion)

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (74, 83)

Information zum Patienten

- 45 Jahre alte Patientin mit NSCLC (Adenokarzinom) im Stadium IV
- Metastasen in Leber und Mediastinum
- Symptome einer hypertrophen Osteoarthropathie
- Vorbehandlung: Platin- und Pemetrexed-basierte Therapie mit Stable Disease als bestätigte BOR

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)

- Verbesserung der Symptome der hypertrophen Osteoarthropathie, Husten und Müdigkeit im Zyklus 1 (Tag 8) und komplette Regredienz des Hustens im Zyklus 3
- PR zu Tag 54 festgestellt
- Dauer des Ansprechens von mindestens 12,88 Monaten
- UE waren hauptsächlich vom CTCAE-Grad 1, es trat ein UE vom CTCAE-Grad 2 auf.

Behandlungsstatus

- Die Patientin hat die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen.

NSCLC (Adenokarzinom, ETV6-NTRK3-Genfusion)

Information zum Patienten

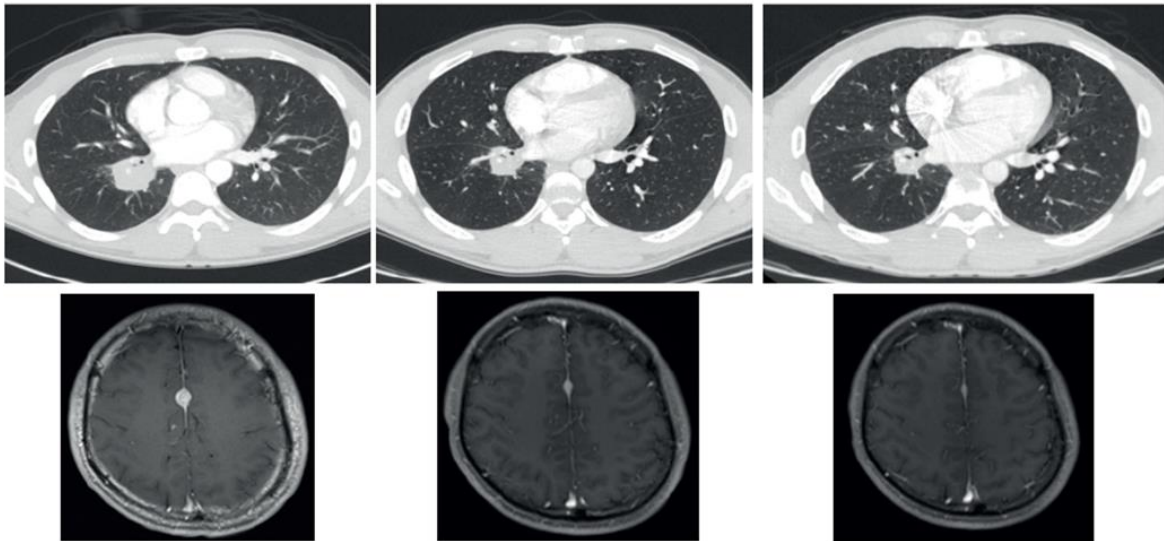
- 76 Jahre alter Patient mit NSCLC (Adenokarzinom, ETV6-NTRK3-Genfusion) im Stadium IV
- Metastasen in Leber und Knochen
- Ausgangssymptome waren Husten, Dyspnoe und Fatigue
- Vorbehandlung:
 - Pneumektomie, Strahlentherapie, nicht näher spezifizierte Chemotherapie
 - Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin und Nivolumab nach lokalisiertem und systemischem Rezidiv mit Stable Disease als BOR

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Zu Zyklus 2: Verbesserung der Anorexie und Verbesserung des ECOG PS von Grad 2 auf Grad 1
- PR gemäß Einschätzung des Prüfarztes
- Dauer des Ansprechens von mindestens 14,78 Monaten
- Alle UE waren vom CTCAE-Grad 1

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt der Publikation der Fallstudie wurde die Behandlung mit Larotrectinib fortgesetzt (74)

NSCLC (Adenokarzinom mit Hirnmetastasen, TPR-NTRK1-Genfusion)

Baseline

Zyklus 3, Tag 1

Zyklus 7, Tag 1

Abbildung 83: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom mit Hirnmetastasen, TPR-NTRK1-Genfusion)

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (74, 83)

Information zum Patienten

- 28 Jahre alter Patient im Stadium IV eines NSCLC (Adenokarzinom mit neuroendokrinen Merkmalen)
- Metastasen in Hirn und Knochen
- Vorbehandlung:
 - Behandlung mit Cisplatin und Etoposid; wegen Progression beendet, danach Radiotherapie mit Stable Disease

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Husten und Rückenschmerz verbesserten sich zu Tag 29
- Erreichung eines PR, Dauer des Ansprechens von 8,2 Monaten
- Alle UE waren vom CTCAE-Grad 1, SUE wurden nicht berichtet.
- Nach PD mit Metastasen im rechten Oberschenkelknochen Erhöhung der Larotrectinib-Dosis auf 150 mg BID für 5,2 Monate

Behandlungsstatus

- Larotrectinib wurde dann aufgrund der PD abgesetzt

- Zum Zeitpunkt der PD zeigte die Sequenzierung der Plasma-DNA mittels Guardant360 eine Solvent-Front-Resistenzmutation (*NTRK1-G595R*) bzw. eine *xDFG*-Resistenzmutation (*NTRK1-G667C*), die die PD erklären können.

NSCLC (Adenokarzinom, *EPS15-NTRK1*-Genfusion)

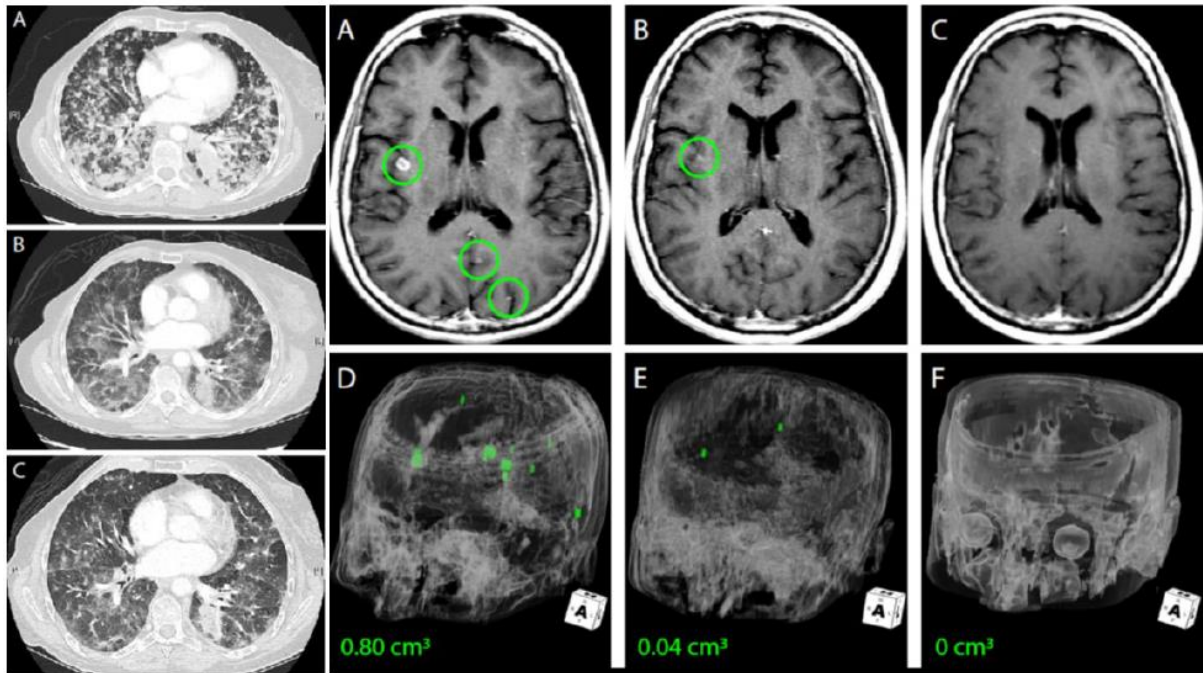


Abbildung 84: Fallstudie NSCLC (Adenokarzinom, *EPS15-NTRK1*-Genfusion)

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (70, 74, 79)

Information zum Patienten

- 76 Jahre alte Patientin mit Lungenkarzinom (Adenokarzinom) Stadium IV
- Metastasen in Leber und Gehirn
- Keine vorhergehende systemische Therapie, Operation oder Radiotherapie
- Bestehende Symptome: Anorexie, Fatigue, Husten
- *NTRK*-Fusion wurde festgestellt; Therapie mit Platin-Doublette wurde abgelehnt

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Bestätigtes PR (-34%)
- Nahezu intrakranielles CR (-95%)
- Wird weiterhin behandelt (6+ Monate)

4.3.2.3.3.5.2 Melanom

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen sieben Patienten ein Melanom auf. Das mediane OS bei Patienten mit Melanom betrug 8,44 Monate (Min: 1,41+; Max: 26,12+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten lag bei 83%, zu 12 Monaten lag sie bei 42%. Die ORR betrug 43% (95%-KI: 10%; 82%). Das mediane PFS wurde nicht erreicht (Min: 0,03+; Max: 24,84+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 und 12 Monaten betrug jeweils 53%. Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Q1; Q3: 1,87+; 23,20+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 und 12 Monaten betrug jeweils 50%. Ein Patient (14%) wies ein CR auf, 29% ein PR, 14% der Patienten wiesen eine Stable Disease auf und 14% wiesen eine PD als BOR auf. Bei zwei Patienten (29%) war das BOR nicht auswertbar. Die DCR lag bei Patienten mit Melanom bei 57% (95%-KI: 18%; 90%).

4.3.2.3.3.5.3 Kolorektalkarzinom

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen sechs Patienten ein Kolorektalkarzinom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Kolorektalkarzinom noch nicht erreicht (Min: 2,17+; Max: 28,78+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 60%. Die ORR betrug 33% (95%-KI: 4%; 78%). Das mediane PFS betrug bei Patienten mit Kolorektalkarzinom 5,36 Monate (Min: 1,48+; Max: 11,20+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 40%, zu 12 Monaten war sie nicht schätzbar. Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Q1; Q3: 5,55; 9,17+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 50%, zu 12 Monaten war die Rate nicht schätzbar. 33% der Patienten wiesen ein PR auf und 67% eine Stable Disease als BOR. Die DCR lag bei Patienten mit Kolorektalkarzinom bei 50% (95%-KI: 12%; 88%).

4.3.2.3.3.5.4 Gastrointestinaler Stromatumor

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen vier Patienten GIST auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit GIST noch nicht erreicht (Min: 12,88+; Max: 37,19+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Das mediane PFS betrug bei Patienten mit GIST 19,29 Monate (Min: 10,87+; Max: 21,75+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 67%. Die ORR betrug 100%. Die mediane DOR betrug 17,35 Monate (Q1; Q3: 7,39+; 20,01+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 75%. Ein Patient (25%) wies ein CR auf und 75% ein PR als BOR auf. Die DCR lag bei Patienten mit GIST bei 100% (95%-KI: 40%; 100%).

Fallstudien

GIST (ETV6-NTRK3-Genfusion)

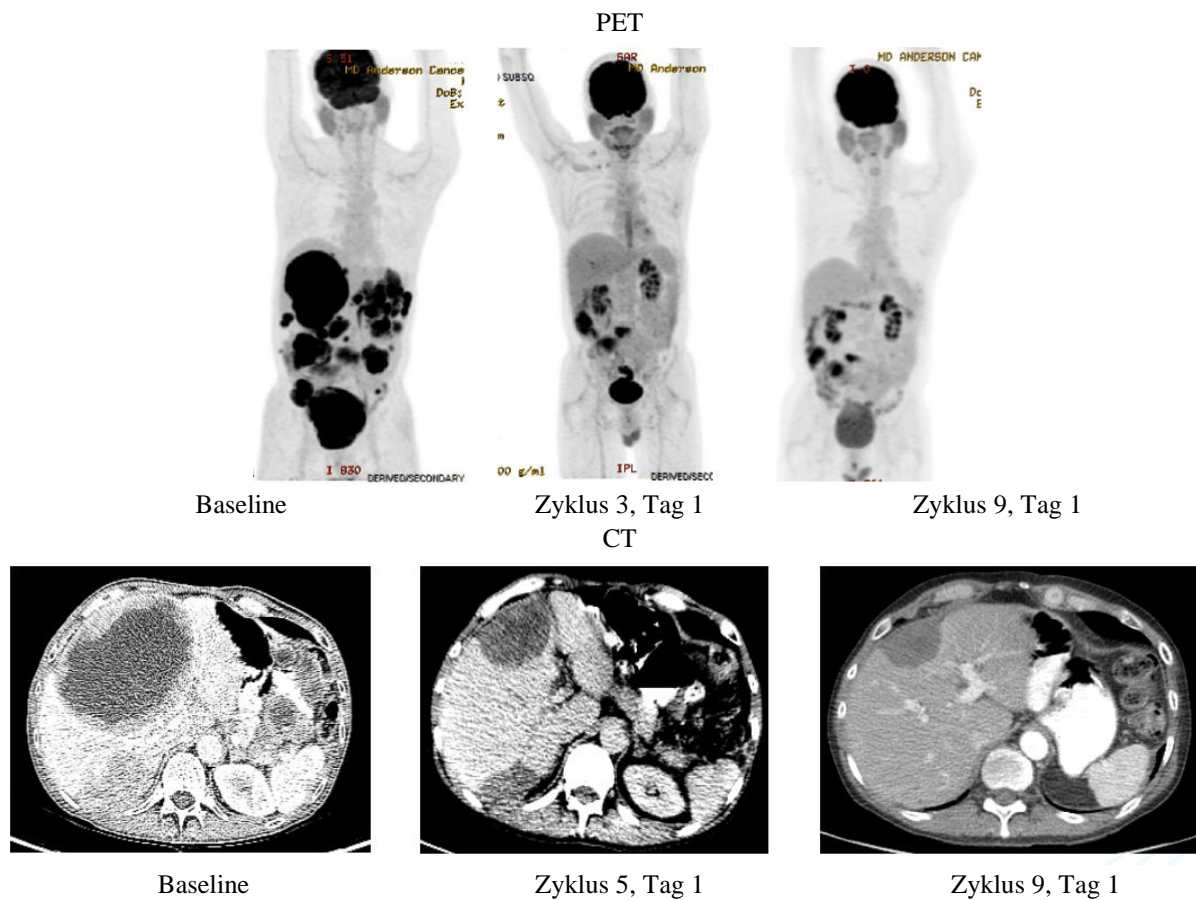


Abbildung 85: Fallstudie GIST (*ETV6-NTRK3-Genfusion*)

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor

Quelle: (74, 78, 84)

Information zum Patienten

- 55 Jahre alter Patient, GIST mit *ETV6-NTRK3-Genfusion*
- Metastasen in der Leber
- Vorbehandlung: PD nach Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Nilotinib und Regorafenib

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (150 mg BID)
- Bestätigtes PR

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt der Präsentation der Fallstudie wurde die Behandlung mit Larotrectinib fortgeführt (Zyklus 10).

4.3.2.3.3.3.5.5 Knochensarkom

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen zwei Patienten ein Knochensarkom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Knochensarkom noch nicht erreicht (Min: 11,79+; Max: 14,06+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Das mediane PFS betrug bei Patienten mit Knochensarkom 7,39 Monate (Min: 3,71; Max: 11,07 Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 50%, zu 12 Monaten war sie 0%. Die ORR betrug 50% (95%-KI: 1%; 99%). Ein Patient (50%) wies ein CR auf mit einer medianen DOR von 9,49 Monaten und ein Patient (50%) eine Stable Disease als BOR. Die DCR lag bei Patienten mit Knochensarkom bei 100% (95%-KI: 16%; 100%).

4.3.2.3.3.3.5.6 Gallengangskarzinom

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen zwei Patienten ein Gallengangskarzinom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Gallengangskarzinom noch nicht erreicht (Min: 1,84; Max: 28,55+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 50%. Das mediane PFS wurde nicht erreicht (Min: 1,84; Max: 13,67+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 und 12 Monaten betrug jeweils 50%. Die ORR betrug 0%. Ein Patient (50%) wies eine Stable Disease als BOR auf, der andere Patient war nicht auswertbar. Die DCR lag bei Patienten mit Gallengangskarzinom bei 50% (95%-KI: 1%; 99%).

4.3.2.3.3.3.5.7 Appendixkarzinom

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein Appendixkarzinom auf. Das mediane OS wurde bei dem Patienten mit Appendixkarzinom noch nicht erreicht (Min: 7,66+; Max: 7,66+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten betrug 100%. Das PFS betrug bei diesem Patienten 3,48 Monate. Der Patient wies eine Stable Disease als BOR auf. Die DCR lag bei 0%, ebenso wie die ORR.

4.3.2.3.3.3.5.8 Mammakarzinom

Gepoolte Studiendaten

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein Mammakarzinom auf. Das mediane OS wurde bei dem Patienten mit Mammakarzinom noch nicht erreicht (Min: 0,95+; Max: 0,95+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten war nicht berechenbar. Das PFS betrug bei diesem Patienten 0,95 Monate. Der Patient wies eine PD auf, die DCR betrug 0%, ebenso wie die ORR.

Fallstudien

Sekretorisches Mammakarzinom (ETV6-NTRK3-Genfusion)

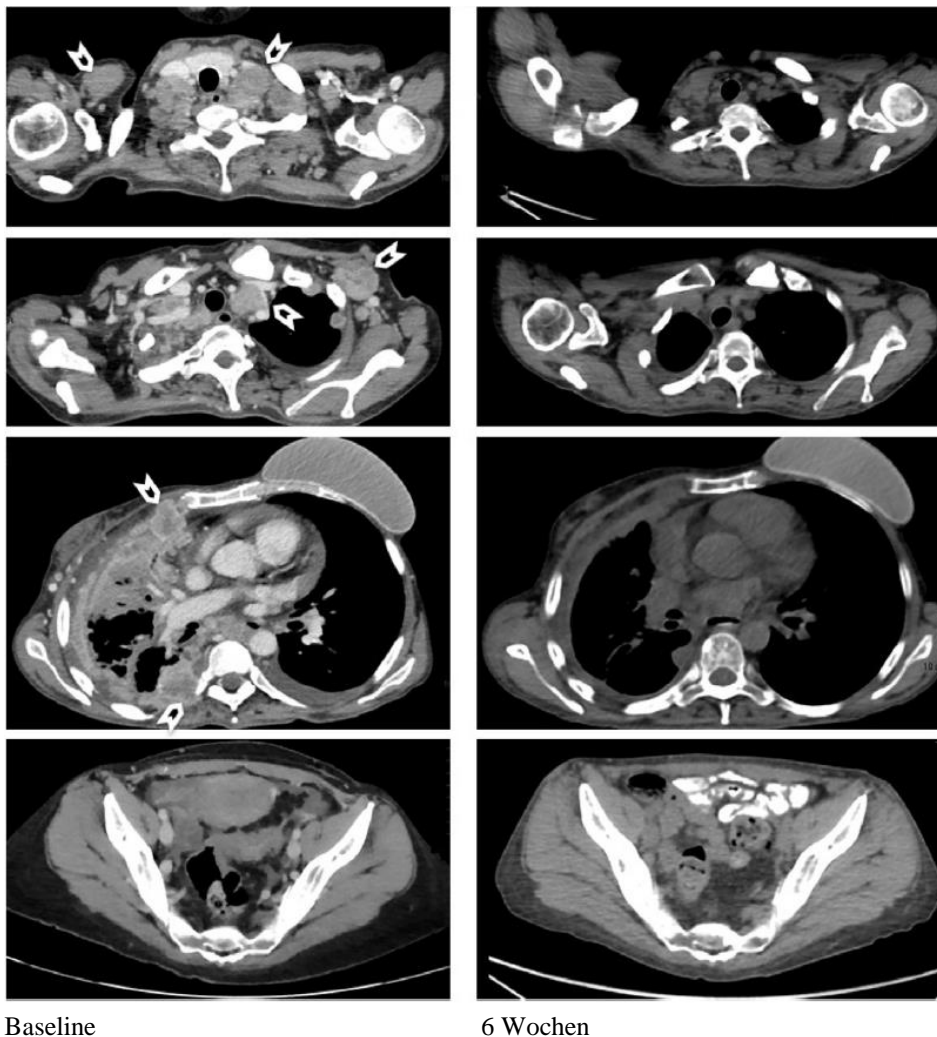


Abbildung 86: Fallstudie sekretorisches Mammakarzinom (*ETV6-NTRK3-Genfusion*)

Anmerkung: Die Patientin wurde nicht im Rahmen einer der drei Studien behandelt, sondern im Rahmen eines Single Patient Clinical Protocol. Grund hierfür war, dass die Patientin zuvor keine systemische Standardtherapie für ihre Erkrankung im Stadium IV erhielt und damit nicht die Studieneinschlusskriterien erfüllte.

Quelle: (37, 74)

Information zum Patienten

- 37 Jahre alte Patientin im Stadium IV eines sekretorischen Mammakarzinoms
- Metastasen in der Lunge, Wirbelsäule, Knochen
- Vorbehandlung: Mastektomie; Patientin verweigerte Chemotherapie

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Innerhalb von Tagen Verbesserung der Dyspnoe mit geringerer Menge an benötigtem Sauerstoff; schnelle Größenabnahme der zervikalen Lymphknoten

- Nach 6 Wochen wurde kein Sauerstoff mehr benötigt, nur leichte Belastungsdyspnoe mit weitgehender Rückbildung der Hals-, Achsel- und Mediastinallymphadenopathie.
- Nach 8 Wochen zeigte die Patientin weiterhin ein verbessertes klinisches Ansprechen und der CA 123-Tumormarker normalisierte sich auf 19 U/mL.
- Larotrectinib wurde auf eine Dosis von 75 mg BID reduziert aufgrund von Schwindel vom CTCAE-Grad 1.

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird fortgesetzt mit Dauer des Ansprechens von 6 Monaten bis August 2017 (Zeitpunkt der Auswertung)

Pädiatrisches sekretorisches Mammakarzinom (ETV6-NTRK3-Genfusion)

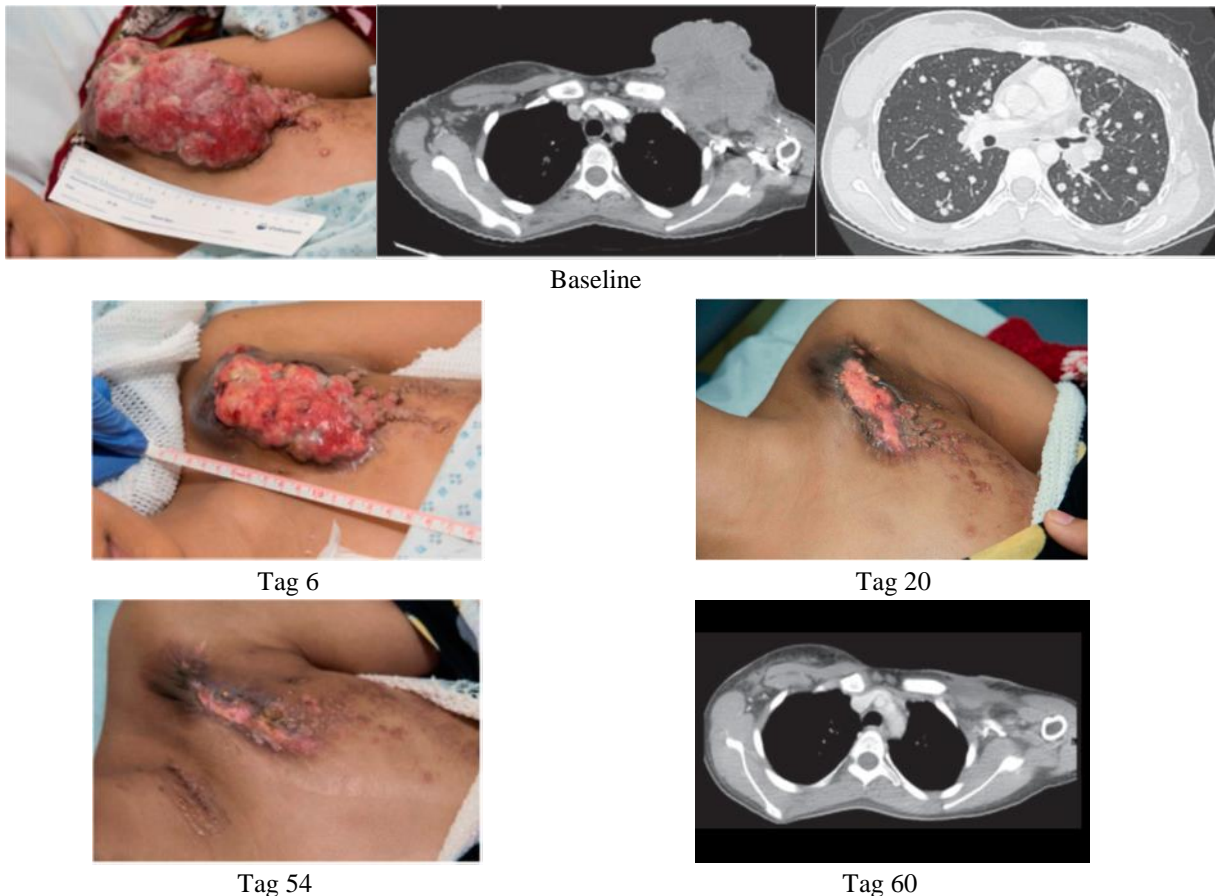


Abbildung 87: Fallstudie pädiatrisches sekretorisches Mammakarzinom (ETV6-NTRK3-Genfusion)

Anmerkung: Die Patientin wurde nicht im Rahmen einer der drei Studien behandelt, sondern im Rahmen eines Single Patient Clinical Protocol. Grund hierfür war, dass es der Patientin nicht möglich war, routinemäßig zu Studienzentren zu reisen.

Quelle: (40, 74)

Information zum Patienten

- 14 Jahre alte Patientin mit sekretorischem Mammakarzinom, diagnostiziert im Alter von 8 Jahren
- Vorbehandlungen:
 - 2010 – 8-jähriges Mädchen mit Tumor in linker Brust → Lumpektomie mit Diagnose eines Fibroadenoms
 - 2011 – erneuter Tumor → Lumpektomie mit Diagnose sekretorisches Mammakarzinom → CTx mit 5-FU, Doxorubicin, Cyclophosphamid
 - 2012 – Rezidiv → Mastektomie und LK-Dissektion → CTx Carboplatin/Docetaxel
 - 2014 – Rezidiv der Thoraxwand → Resektion → CTx Vinorelbin/Gemcitabin
 - 2015 – Rezidiv mit Lungenmetastasen → Resektion → CTx Ifosfamid, Doxorubicin, Dacarbazin
 - 2016 – erneutes massives Rezidiv der linken Thoraxwand → Carboplatin/Paclitaxel – kein Ansprechen

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- Deutliche Verbesserung des Tumor-assoziierten Schmerzes innerhalb von drei Tagen
- Nahezu vollständige Auflösung der Tumormasse an der linken Brust innerhalb von 2 Monaten
- Zu Tag 60 ergab der CT-Scan eine nahezu vollständige Auflösung der Lungenmetastasen
- UE, die mit der Behandlung mit Larotrectinib in Verbindung standen, waren zwei einzelne Episoden an Schwindelgefühl (Grad 1 und 2), die mit Handlungsänderungen in Verbindung gebracht wurden.

Behandlungsstatus

- Therapie mit Larotrectinib von Mai 2016 - Mai 2017; dann erneute Progression,
- Reanalyse des Tumors mittels NGS ergab eine Resistenzmutation im *ETV6-NTRK3*-Gen (Solvent-Front-Mutation G623R)
- Einschluss in Studie mit Selitrectinib (LOXO-195), zum Datenschnittpunkt Juli 2018 noch unter Therapie

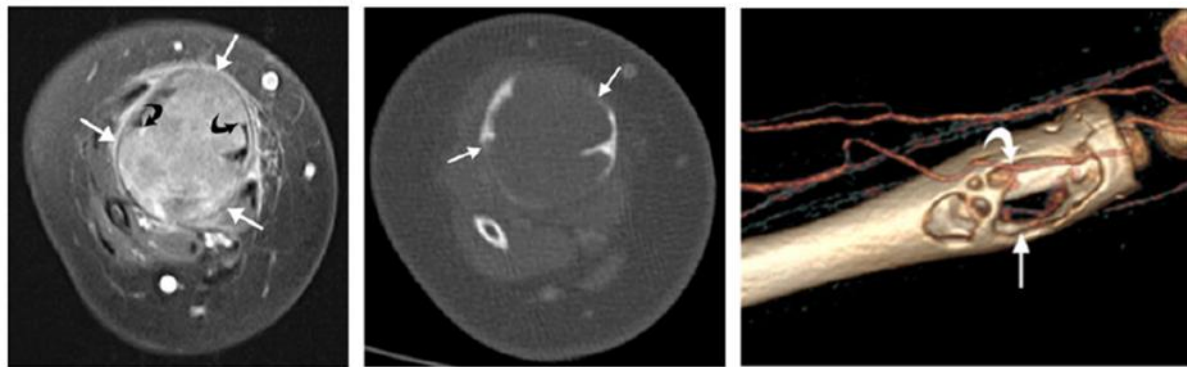
4.3.2.3.3.5.9 Kongenitales mesoblastisches Nephrom

Gepoolte Studiendaten

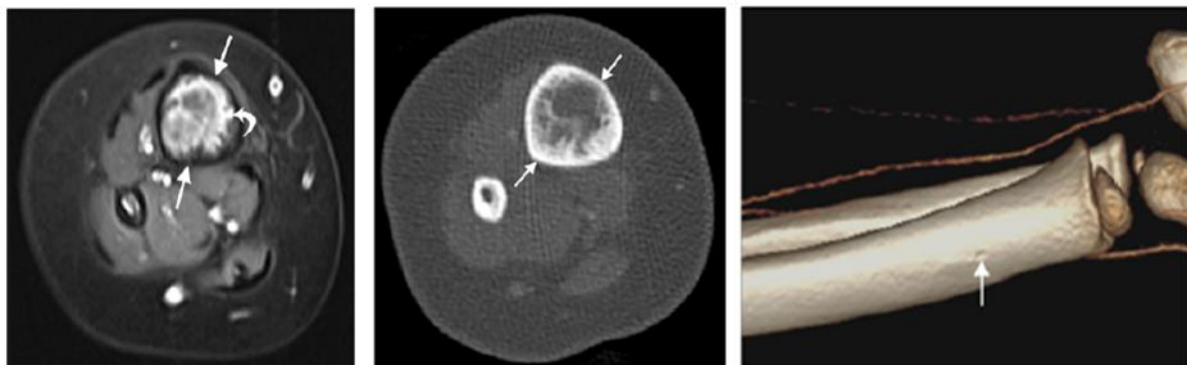
In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein kongenitales mesoblastisches Nephrom auf. Das mediane OS wurde bei dem Patienten mit kongenitalem mesoblastischen Nephrom noch nicht erreicht (Min: 12,45+; Max: 12,45+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Das PFS wurde nicht erreicht, beträgt aber mindestens 11,50 Monate. Die ORR betrug 100% (95%-KI: 3%; 100%). Die DOR wurde noch nicht erreicht, beträgt aber mindestens 9,79 Monate. Der Patient wies ein PR als BOR auf, die DCR lag damit bei 100% (95%-KI: 3%; 100%).

Fallstudien

Kongenitales mesoblastisches Nephrom (ETV6-NTRK3-Genfusion)



Baseline



Zyklus 8

Abbildung 88: Fallstudie kongenitales mesoblastisches Nephrom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion)

Quelle: (36, 74)

Information zum Patienten

- 23 Monate alter Patient, Stadium III eines zellulären kongenitalen mesoblastischen Nephroms der rechten Niere (pränatal diagnostiziert)
- Metastasen im distalen Schienbein im Alter von 12 Monaten
- Vorbehandlung: Chirurgische Entfernung der rechten Niere im Alter von sechs Tagen

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg BID)
- PR nach 8 Wochen mit einer 30%-igen Reduktion der Größe der Weichteilkomponente
- Derzeit weist der Patient ein CR auf, mit vollständiger Auflösung des Weichteiltumors, 8 Monate nach Beginn der Therapie.
- Es traten keine UE vom CTCAE-Grad 2-4 auf.

Behandlungsstatus

- Zum Zeitpunkt der Publikation erhielt der Patient 8 Zyklen Larotrectinib
- Vollständige Auflösung der malignen Weichteilkomponente und nahezu vollständige Rekonstruktion der Cortex der ehemaligen Tibia-Metastasen.

4.3.2.3.3.5.10 Pankreaskarzinom**Gepoolte Studiendaten**

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein Pankreaskarzinom auf. Das mediane OS betrug bei dem Patienten mit Pankreaskarzinom 14,13 Monate. Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Das PFS betrug 7,20 Monate. Der Patient wies eine Stable Disease als BOR auf. Die ORR betrug 0%., die DCR lag bei 100% (95%-KI: 3%; 100%).

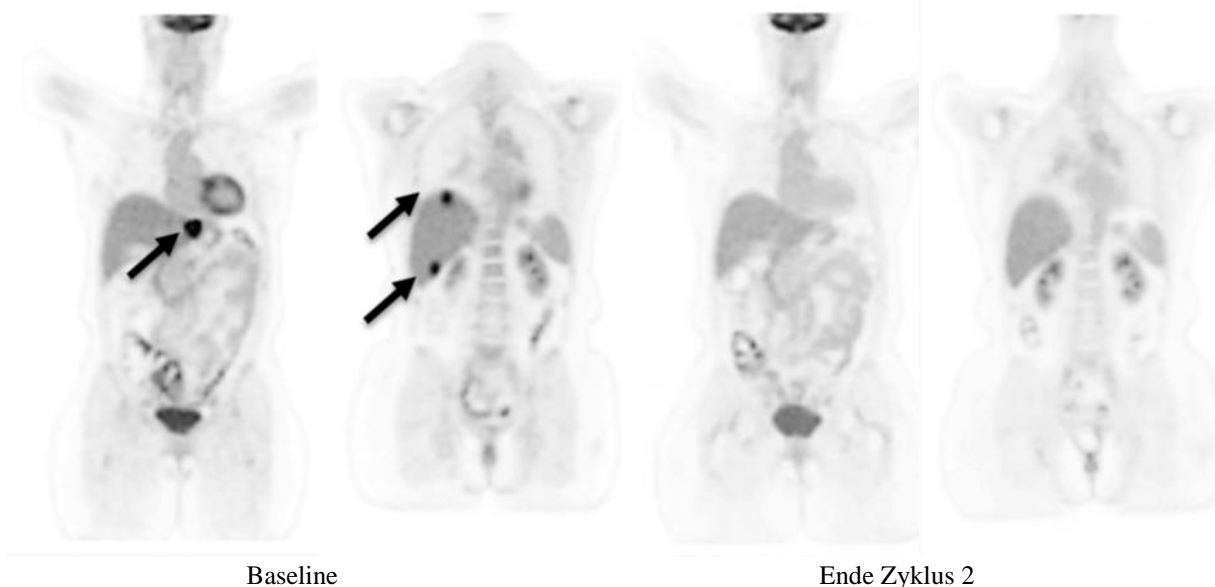
Fallstudien*Pankreaskarzinom (Adenokarzinom, CTSC-NTRK1-Genfusion)*

Abbildung 89: Fallstudie Pankreaskarzinom (Adenokarzinom, *CTSC-NTRK1*-Genfusion)

Quelle: (74, 75)

Information zum Patienten

- 63 Jahre alte Patientin mit einem Adenokarzinom des Pankreas
- Vorbehandlung: Drei Linien systemischer Therapie: Gemcitabin+nab-Paclitaxel+ADI-PEG 20, Folinsäure+5-FU+Irinotecan+Oxaliplatin (FOLFIRINOX) und Folinsäure+5-FU+Irinotecan (FOLFIRI)

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib
- PR nach zwei Zyklen

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wurde fortgesetzt (jedoch noch keine Bestätigung vorliegend).

4.3.2.3.3.5.11 Primäre ZNS-Tumore**Gepoolte Studiendaten**

Die Patienten mit primärem ZNS-Tumor wurden nicht in der ePAS2-Auswertungspopulation sondern in der SAS3-Auswertungspopulation ausgewertet. Es liegen Ergebnisse zu zwei Datenschnitten am 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019 vor. Die mediane Dauer des OS wurde zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 noch nicht erreicht, die minimale Dauer betrug 0,03+ Monate, die maximale Dauer 9,2+ Monate. Das mediane PFS betrug zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 6,3 Monate (95%-KI: 2,8 Monate; NE). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 71% (95%-KI: 38%; 100%).

Die ORR lag für Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 bei 11% (95%-KI: 0%; 48%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die ORR auf 36% (95%-KI: 13%; 65%). Für den Endpunkt TTR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Für den Patienten mit primärem ZNS-Tumor, der ein Ansprechen unter Larotrectinib erreichte, lag die mediane TTR bei 1,68 Monaten. Die mediane DOR wurde zu keinem der beiden Datenschnitte erreicht.

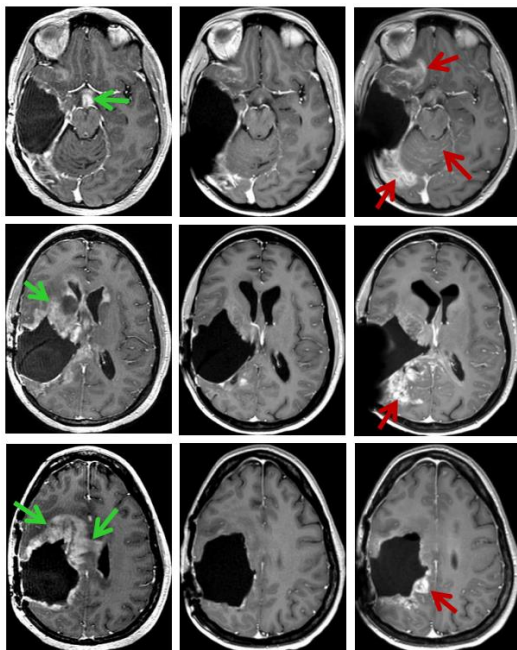
Gemäß Einschätzung des Prüfarztes wies zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 ein Patient (11%) mit primärem ZNS-Tumor ein PR auf, sieben Patienten (78%) wiesen eine Stable Disease auf und für einen Patienten (11%) war das beste Gesamtansprechen nicht auswertbar. Beim Datenschnitt am 19. Februar 2019 hatten zwei Patienten (11%) ein CR erreicht, wobei die Bestätigung des Ansprechens noch ausstand. Drei Patienten (17%) wiesen ein bestätigtes PR auf, neun Patienten (50%) wiesen eine Stable Disease auf. Bei vier Patienten (22%) war das BOR nicht auswertbar, da die Patienten weiterhin in der Studie waren und noch keine Krankheitsbewertung nach Baseline durchgeführt wurde. Für den Endpunkt TTBR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Zu diesem Zeitpunkt wies der Patient mit primärem ZNS-Tumor und PR als bestes

Ansprechen eine TTBR von 1,68 Monaten auf. Die DCR lag für Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 bei 67% (95%-KI: 30%; 93%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die DCR auf 79% (95%-KI: 36%; 83%).

Zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 wiesen 56% der Patienten in der SAS3-Auswertungspopulation mindestens ein therapiebezogenes UE auf, doch lediglich bei 11% der Patienten handelte es sich um therapiebezogenes UE vom maximalen CTCAE-Grad 3-4. SUE traten bei 33% der Patienten auf. Kein unerwünschtes Ereignis führte zum Abbruch der Behandlung. Es traten in der SAS3-Auswertungspopulation keine UE vom maximalen CTCAE-Grad 5 auf.

Fallstudien

Zentrales Glioblastom (*EML4-NTRK3-Genfusion*)



Vor der
Behandlung Tag 18 Tag 40

Abbildung 90: Fallstudie zentrales Glioblastom (*EML4-NTRK3-Genfusion*)

Quelle: (43, 74)

Information zum Patienten

- 30 Jahre alte Patientin mit anaplastischem Astrozytom des rechten Temporallappens vom WHO Grad III

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib
- PR nach 3 Wochen (Tag 18), radiologisch uneinheitlich zwischen den Krankheitsherden

- Larotrectinib wurde abgesetzt aufgrund einer klinischen Verschlechterung im Zuge einer Progression (Tag 40)
- Patientin starb kurz nach dem Absetzen von Larotrectinib
- Der Tumor wies eine starke intratumorale Heterogenität auf inkl. subklonale *NTRK*-Genfusion, die das Ansprechen nur in einigen Bereichen, nicht jedoch in anderen Bereichen des Tumors erklären kann.

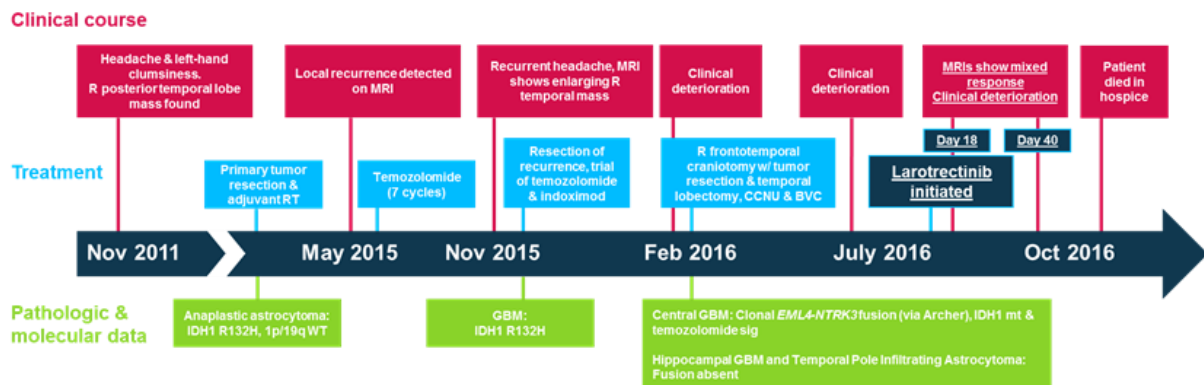


Abbildung 91: Fallstudie zentrales Glioblastom (*EML4-NTRK3*-Genfusion); klinischer Verlauf

Quelle: (74)

Glioblastom (BCR-NTRK2-Genfusion)

Information zum Patienten

- 79 Jahre alter Patient mit Glioblastom
- Vorbehandlung:
 - Chirurgische Resektion und Radiochemotherapie
 - Temozolomid mit PD
 - Bevacizumab mit PD

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib

Behandlungsstatus

- Nachweis eines Behandlungseffekts in der Bildgebung zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 13. März 2017
- Die Behandlung mit Larotrectinib wurde vier Monate später noch fortgesetzt (Auswertungszeitpunkt) (85).

Glioblastom (AFAP1-NTRK1-Genfusion)

Information zum Patienten

- 58 Jahre alter Patient mit Glioblastom
- Vorbehandlung:
 - Chirurgische Resektion und Radiochemotherapie
 - Temozolomid mit PD

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib

Behandlungsstatus

- Nachweis eines Behandlungseffekts in der Bildgebung
- Die Behandlung mit Larotrectinib wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 13. März 2017 (4 Monate nach Behandlungsbeginn) noch fortgesetzt (85).

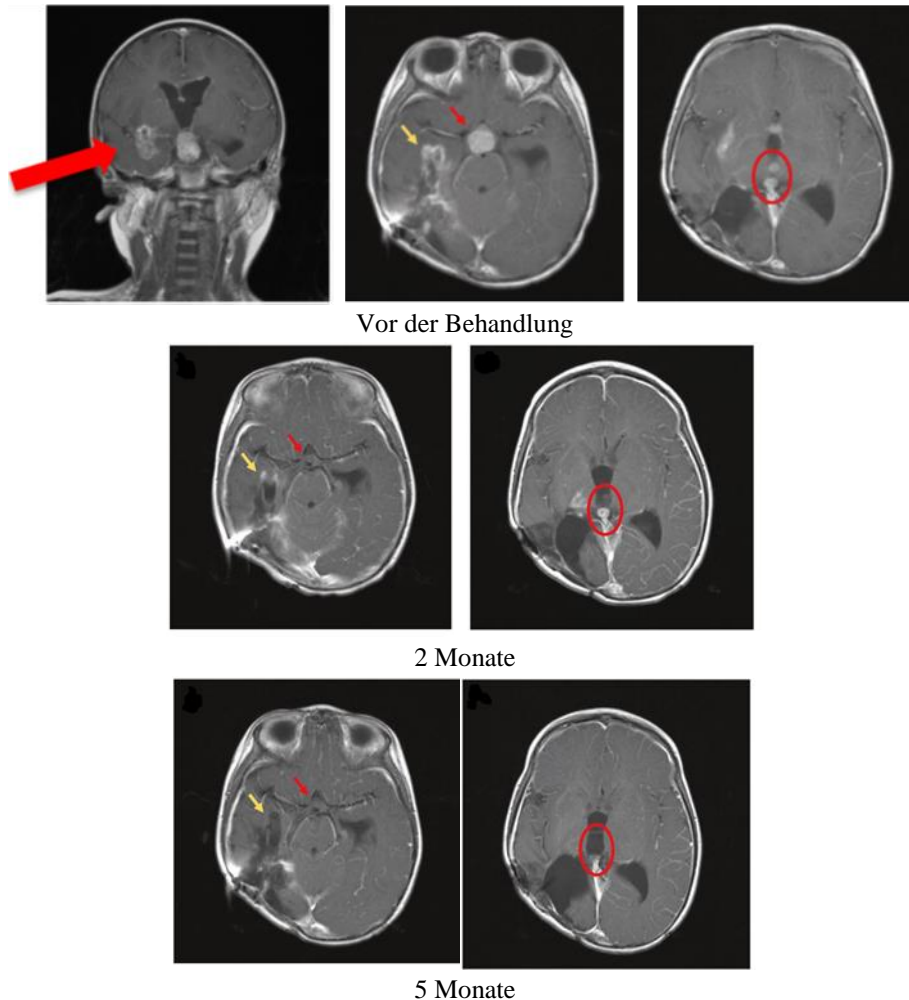
Pädiatrisches hochmalignes Gliom (ETV6-NTRK3-Genfusion, Fall 1)

Abbildung 92: Fallstudie pädiatrisches hochmalignes Gliom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 1)

Anmerkung: Die Patientin wurde nicht im Rahmen einer der drei Studien behandelt, sondern im Rahmen eines Compassionate Access-Programms.

Quelle: (42, 74, 77)

Information zum Patienten

- 3 Jahre alte Patientin mit hochmalignem Gliom, diagnostiziert im Alter von 5 Monaten
- Vorbehandlung: Mehrfache fehlgeschlagene Behandlungen, inklusive Operation, 13 Zyklen Chemotherapie und Strahlentherapie mit ausgedehnter PD

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- Initiierung von Larotrectinib (100 mg/m² BID)
- Nach 8 Wochen zeigte sich im MRT eine Rückbildung der primären (rote Pfeile in Abbildung 92) und metastasierten (rote Kreise in Abbildung 92) Läsionen; Verbesserungen am Tumorbett (gelbe Pfeile) nach 2 Monaten, die nach 5 Monaten fast vollständig war.

- Verbesserung der physischen und kognitiven Funktion innerhalb von 8 Wochen
- Anhaltendes Ansprechen nach 5 Monaten
- Keine UE, die in Zusammenhang mit Larotrectinib standen

Behandlungsstatus

- Die Behandlung mit Larotrectinib wird nach neun Monaten ohne UE weiter fortgesetzt

Pädiatrisches hochmalignes Gliom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion, Fall 2)

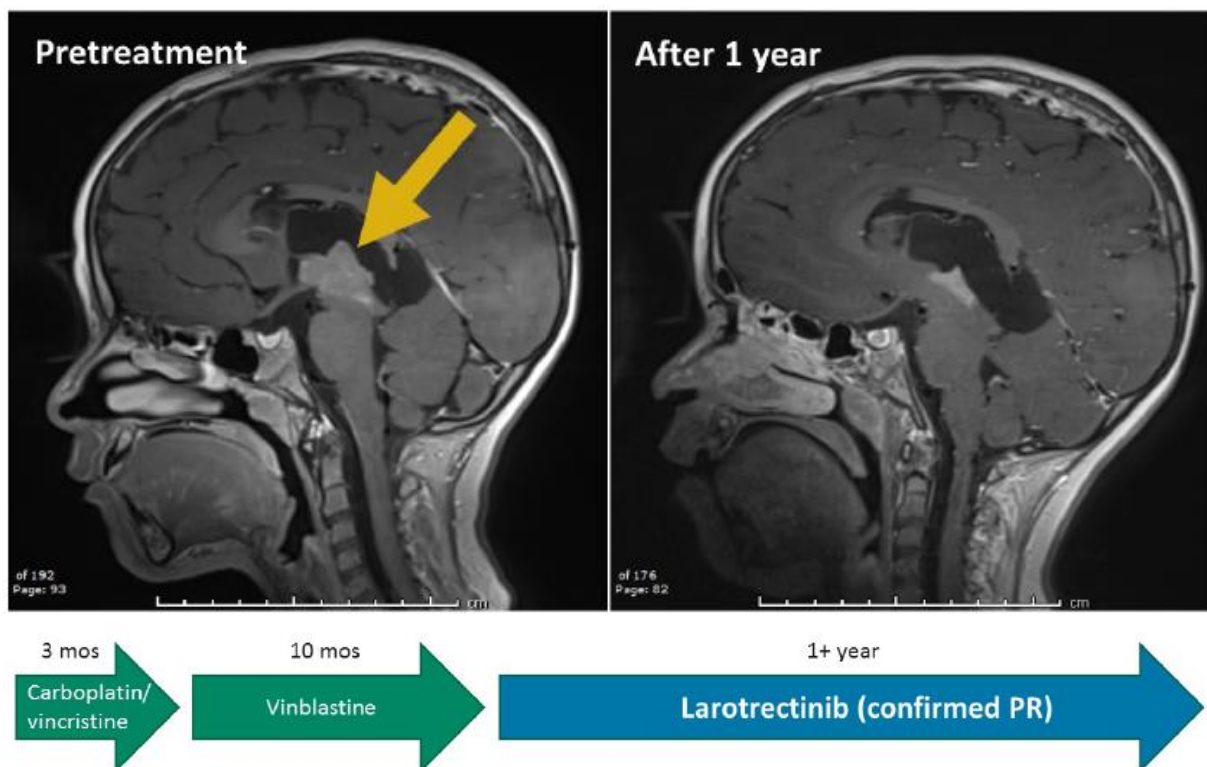


Abbildung 93: Fallstudie pädiatrisches hochmalignes Gliom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion)

Quelle: (70)

Information zum Patienten

- 6 Jahre altes Kind mit Gliom (WHO Grad III)
- Vorbehandlung: Carboplatin und Vincristin, Vinblastin

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- PR (-50%, basierend auf Prüfarzt-Einschätzung gemäß RANO-Kriterien)
- Behandlung mit Larotrectinib wird weitergeführt zum Auswertungszeitpunkt nach 1 Jahr

Erwachsenes Glioblastom (*BCR-NTRK2-Genfusion*)

Baseline



Zyklus 10, Tag 29

Abbildung 94: Fallstudie erwachsenes Glioblastom (*BCR-NTRK2-Genfusion*)

Quelle: (70)

Information zum Patienten

- 73 Jahre alter Patient mit Glioblastom im rechten Temporallappen
- Vorbehandlung: Radiochemotherapie, Temozolomid, Optune-Therapie
- Tumorprogression nach 13 Monaten; Chirurgische Resektion des Tumors, *BCR-NTRK2-Genfusion* wurde identifiziert

Behandlung mit Larotrectinib und Resultate

- PR (-49%, basierend auf Prüfarzt-Einschätzung gemäß RANO-Kriterien, zum Zeitpunkt des Datenschnitts wies der Patient eine SD auf)
- Behandlung mit Larotrectinib wird weitergeführt zum Auswertungszeitpunkt nach sechs Monaten

4.3.2.3.4 Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Larotrectinib in pädiatrischen Patienten wurde eigens in einer separaten Studie untersucht (LOXO-TRK-15003).

TRK-Fusionstumore im Kindesalter manifestieren sich häufig am Bewegungsapparat als Weichteilsarkom oder IFS. Selbst eine Tumorreduktion im Sinne eines PR kann hier von besonders hohem Wert sein, da es im Nachgang Gliedmaßen-schonenden Operationen ermöglichen kann. In der Studie LOXO-TRK-15003 wiesen 19 Patienten nach Einschätzung

der Prüfarzte keine anderen kurativen Optionen außer einer Amputation oder entstellenden Operation auf. Drei weitere Patienten wurden bei der medizinischen Überprüfung durch den Sponsor als Patienten ohne kurative Optionen außer einer Amputation oder entstellenden Operation identifiziert. Bei 13 dieser 22 Patienten wurden keine chirurgischen Eingriffe als tumortherapeutische Maßnahme durchgeführt, bei 5 Patienten wurden Resektionen durchgeführt, eine Amputation konnte jedoch vermieden werden. Ein Patient erhielt eine Kolostomie. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen hier erwähnten Patienten ist in (86) zu finden.

4.3.2.3.3.4.1 Pädiatrische Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die pädiatrischen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation separat dargestellt. Insgesamt 28 Patienten waren in der ePAS2-Auswertungspopulation unter 18 Jahren.

4.3.2.3.3.4.1.1 Gepoolte Studiendaten

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei pädiatrischen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=28)
Gesamtüberleben (OS)	
Anzahl auswertbarer Patienten	28
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	2 (7)
Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (5,49+; 27,63+)
Rate (%) des OS zu 6, 12 Monaten ^c	100; 91
Progressionsfreies Überleben basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	28
Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	7 (25)
Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (1,97; 20,90+)
Rate (%) des PFS zu 6, 12 Monaten ^c	89; 71
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	28
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%)	23 (82)
(95%-KI) ^b (%)	(63; 94)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=28)
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} in Monaten basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{e,f} (bestätigt)	23
Zensiert ^{f,g} , n (%)	18 (78)
Median (Q1; Q3)	NE (1,58+; 17,28+)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} basierend auf IRC-Bewertung	
6 Monate	84
12 Monate	65
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^h basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	4 (14)
Surgical Complete Response (sCR)	1 (4)
Partielles Ansprechen (PR)	18 (64)
Stable Disease	4 (14)
Progression (PD)	1 (4)
Nicht auswertbar (NE)	0 (0)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{j,k} basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	28
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16	27
DCR (%) (95%-KI)	96 (82; 100)
<p>a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>e: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>f: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>g: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>h: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>i: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>j: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>k: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61, 71)</p>	

Das mediane OS wurde bei pädiatrischen Patienten noch nicht erreicht (Min: 5,49+; Max: 27,63+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten lag bei 100%, zu 12 Monaten lag sie bei 91%. Für pädiatrische Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wurde das mediane PFS nicht erreicht (Min: 1,97; Max: 20,90+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 89%, zu 12 Monaten lag sie bei 71%.

Die ORR lag bei pädiatrischen Patienten bei 82% (95%-KI: 63%; 94%). Die mediane DOR wurde für pädiatrische Patienten noch nicht erreicht (Q1; Q3: 1,58+; 17,28+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 84%, zu 12 Monaten betrug sie 65%.

14% der pädiatrischen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen ein CR auf, 4% der Patienten wiesen ein sCR auf, 64% der Patienten wiesen ein PR auf, 14% eine Stable Disease und 4% eine PD. Die DCR lag bei pädiatrischen Patienten mit bei 96% (95%-KI: 82%; 100%).

Alle Angaben beziehen sich auf die Einschätzung gemäß IRC.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei pädiatrischen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=28)	Overall Safety (N=56)
UE bei pädiatrischen Patienten, n (%)		
UE	NR	54 (96)
Therapiebezogene ^a UE	24 (86)	42 (75)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	16 (57)	27 (48)
SUE	7 (25)	14 (25)
a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60, 71)		

86% der pädiatrischen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 57% der pädiatrischen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 25% der pädiatrischen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation auf.

4.3.2.3.3.4.1.2 Intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-148: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für pädiatrische Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Pädiatrische Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	11	11
MW (SD)	8,780 (11,816)	6,792 (8,543)
Median	3,641	5,459
(Min; Max)	(0,97; 36,33)	(0,50; 31,11)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	1 (9,1)	1 (9,1)
1 bis <1,33	1 (9,1)	1 (9,1)
≥1,33	9 (81,8)	9 (81,8)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

Tabelle 4-148 zeigt den intraindividuellen Vergleich der pädiatrischen Patienten mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. Ein Patient (9,1%) wies einen GMI <1 auf, ein Patient wies einen GMI zwischen 1 und <1,33 auf und neun Patienten (81,8%) wiesen einen GMI ≥1,33 auf. Sieben Patienten (gemäß Einschätzung des IRC) bzw. acht Patienten (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

4.3.2.3.3.4.2 Pädiatrische Patienten der ASCO 2019-Auswertungspopulation

Ergänzend zu der gepoolten Analyse der pädiatrischen Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation liegen Analysen zur gepoolten Analyse von 38 Patienten aus den Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 vor, die auf dem ASCO Meeting 2019 präsentiert wurden (80). Die Daten beruhen ebenso wie die ePAS2-Auswertungspopulation auf dem Datenschnitt am 30. Juli 2018. Es wurden jedoch auch Patienten in die Analyse eingeschlossen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine IRC-Auswertung vorlag. Das mediane Alter dieser pädiatrischen Patienten betrug 2,3 Jahre (Spannweite: 0,1 – 14 Jahre). 53% der pädiatrischen Patienten waren weiblich. Die Patienten wiesen überwiegend einen ECOG PS 0 oder 1 auf (92%). 61% der pädiatrischen Patienten wurden zuvor operiert, 11% erhielten eine Radiotherapie und 68% eine systemische Therapie. 32% der pädiatrischen Patienten erhielten keine vorhergehende systemische Therapie, 53% der Patienten erhielten 1-

2 vorhergehende systemische Therapien und 16% erhielten ≥ 3 vorhergehende systemische Therapien. 50% der Patienten befanden sich im metastasierten Stadium. Die am häufigsten vertretenen Primär Diagnosen bei pädiatrischen Patienten waren IFS (47%) und andere Weichteilsarkome (42%). Der Anteil an *NTRK1*- und *NTRK3*-Genfusionen betrug jeweils 47%.

Die ORR gemäß Einschätzung des Prüfarztes lag bei den pädiatrischen Patienten bei 94%. 35% der pädiatrischen Patienten wiesen ein CR auf, 59% ein PR und 6% eine Stable Disease (Abbildung 95).

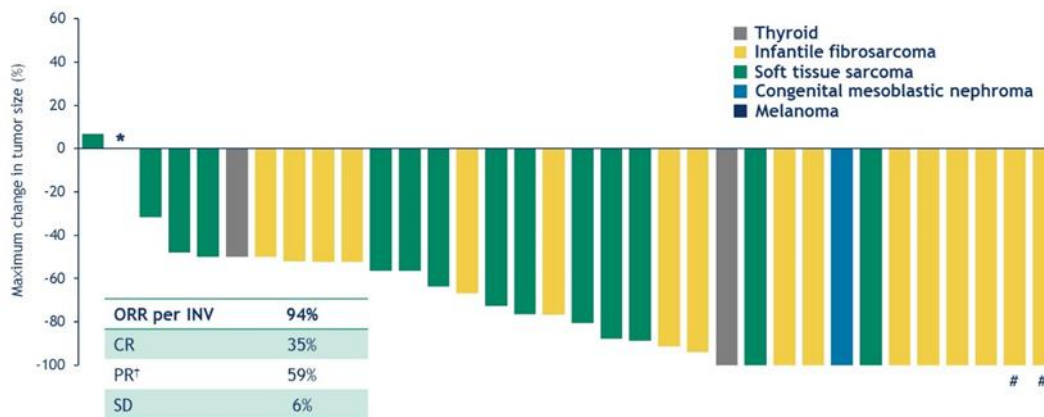


Abbildung 95: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

#: Pathologisches CR; 4 Patienten waren nicht auswertbar wegen unzureichender Studiendauer; *: Patienten mit Melanom wies eine Veränderung von 0% auf; †: enthält zwei Patienten mit ausstehender Bestätigung

ASCO: American Society of Clinical Oncology; CR: Vollständiges Ansprechen; ORR: Gesamtansprechrage; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stable Disease

Quelle: (80)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 87% der Patienten weiterhin in Behandlung oder wurden mit kurativer Absicht operiert (Abbildung 96).

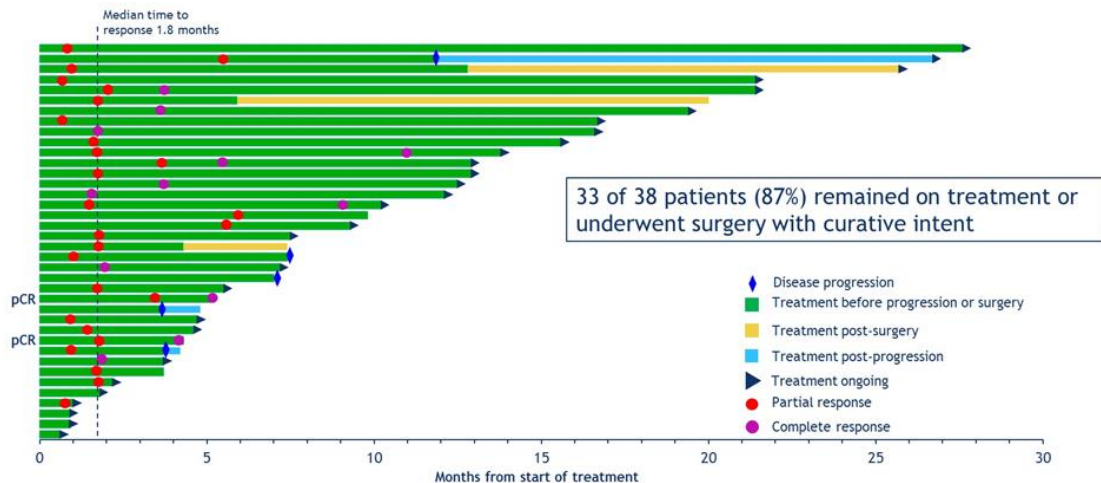


Abbildung 96: Schwimmerplot der Behandlung mit Larotrectinib bei pädiatrischen Patienten (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Fünf Patienten brachen die Behandlung nach einer Operation ohne Progression ab.

ASCO: American Society of Clinical Oncology; pCR: Pathologisches vollständiges Ansprechen

Quelle: (80)

Die mediane DOR wurde nicht erreicht, die mediane Follow-up Dauer betrug 8,9 Monate (Spannweite: 1,6+; 26,7+ Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 84% (Abbildung 97).

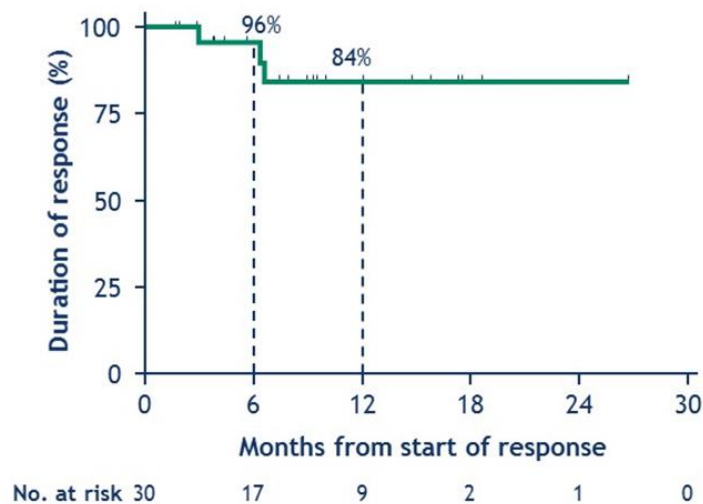


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ASCO: American Society of Clinical Oncology; DOR: Dauer des Gesamtansprechens

Quelle: (80)

Das mediane PFS wurde in der Population der pädiatrischen Patienten nicht erreicht, die mediane Dauer des Follow-up betrug 10,7 Monate (Spannweite: 0,03+; 27,6+ Monate). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 75% (Abbildung 98).

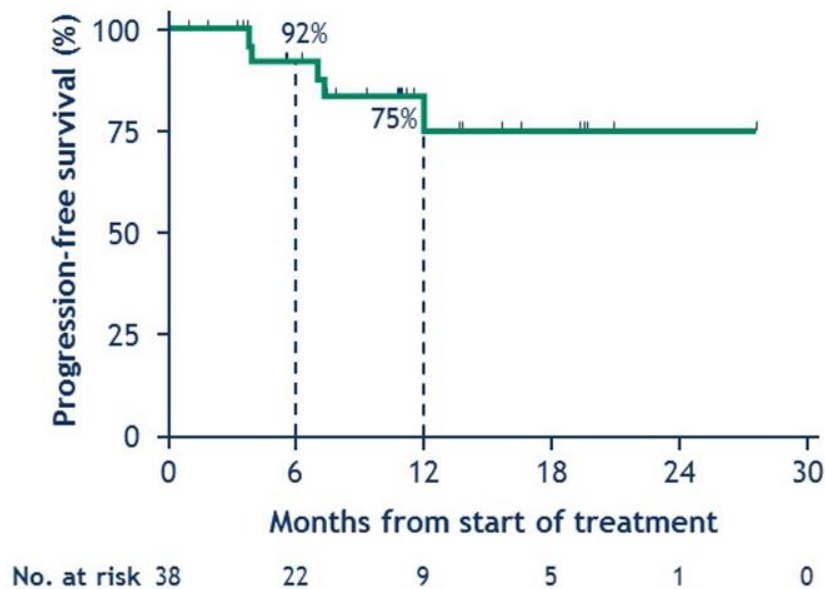


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ASCO: American Society of Clinical Oncology; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (80)

Das mediane OS wurde in der Population der pädiatrischen Patienten nicht erreicht, die mediane Dauer des Follow-up betrug 12,3 Monate (Spannweite: 0,6+; 27,6+ Monate). Die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 91% (Abbildung 99).

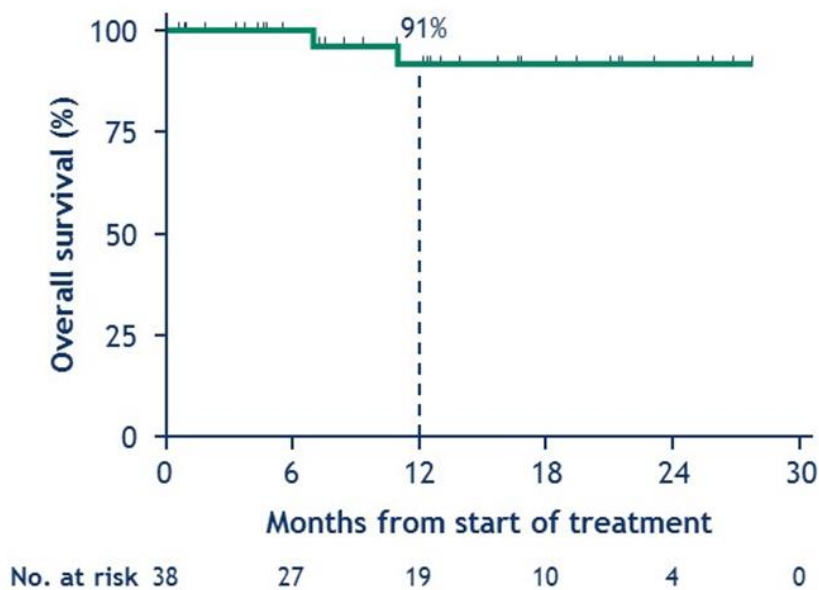


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) bei pädiatrischen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ASCO: American Society of Clinical Oncology; OS: Gesamtüberleben

Quelle: (80)

Die Sicherheitsanalyse der ASCO 2019-Auswertungspopulation basiert auf 56 pädiatrischen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) und therapiebezogene UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ASCO 2019 Safety Population, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PT	UE (%) N=56					Therapiebezogene UE (%) N=56		
	CTCAE -Grad 1	CTCAE -Grad 2	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt
ALT erhöht	32	9	2	-	43	2	-	36
Erbrechen	29	13	-	-	41	-	-	11
AST erhöht	30	9	-	-	39	-	-	32
Diarrhoe	27	7	-	-	34	-	-	4
Husten	29	4	-	-	32	-	-	-
Erniedrigte Neutro- philenzahl	5	13	13	2	32	4	2	20
Verstopfung	23	7	-	-	30	-	-	13

PT	UE (%) N=56					Therapiebezogene UE (%) N=56		
	CTCAE -Grad 1	CTCAE -Grad 2	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt
Fieber	21	5	2	2	30	-	-	-
Übelkeit	23	2	2	-	27	2	-	14
Leuko- zytenzahl vermindert	21	4	-	-	25	-	-	20
Fatigue	20	4	-	-	23	-	-	13
Anämie	14	5	4	-	23	-	-	16
Kopf- schmerz	14	7	-	-	21	-	-	5
Nasen- verstopfung	20	2	-	-	21	-	-	-
Schmerz in einer Extremität	13	5	4	-	21	-	-	2
Thrombo- zytenzahl vermindert	18	-	-	-	18	-	-	7
Infektion der oberen Atemwege	2	16	-	-	18	-	-	-
Erhöhtes Gewicht	-	9	9	-	18	-	-	5
Abdominal- schmerz	14	2	-	-	16	-	-	5
Kreatinin im Blut erhöht	11	5	-	-	16	-	-	9
Hypertonie	9	7	-	-	16	-	-	5
Hypo- albumin- ämie	14	-	2	-	16	-	-	11

ALT: Alanin-Aminotransferase; ASCO: American Society of Clinical Oncology; AST: Aspartat-Aminotransferase;
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (80)

Der Großteil der auftretenden UE waren vom CTCAE-Grad 1-2. Zu den therapiebezogenen UE vom CTCAE-Grad 3 bzw. 4 gehörten ALT erhöht (CTCAE-Grad 3: 2%), erniedrigte Neutrophilenzahl (CTCAE-Grad 3: 4%, CTCAE-Grad 4: 2%) und Übelkeit (CTCAE-Grad 3: 2%).

4.3.2.3.3.5 Erwachsene Patienten

4.3.2.3.3.5.1 Erwachsene Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation

4.3.2.3.3.5.1.1 Gepoolte Studiendaten

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der Ergebnisse für Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=65)
Gesamtüberleben (OS)	
Anzahl auswertbarer Patienten	65
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	12 (18)
Mediane Dauer des OS in Monaten (Min; Max) ^c	NE (0,95+; 40,71+)
Rate (%) des OS zu 6, 12 Monaten ^c	89; 87
Progressionsfreies Überleben basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	65
Anzahl an Patienten mit Progression, n (%)	27 (42)
Mediane Dauer des PFS in Monaten (Min; Max) ^c	27,40 (0,03+; 39,69+)
Rate (%) des PFS zu 6, 12 Monaten ^c	72; 60
Gesamtansprechrates (ORR) basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	65
CR+sCR+PR (bestätigt ^a), n (%)	44 (68)
(95%-KI) ^b (%)	(55; 79)
Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} in Monaten basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl Patienten mit bestem Ansprechen CR oder PR ^{e,f} (bestätigt)	44
Zensiert ^{f,g} , n (%)	32 (73)
Median	NE
(Q1; Q3)	(1,87+; 38,70+)
Raten (%) der Dauer des Gesamtansprechens^{c,d} basierend auf IRC-Bewertung	
6 Monate	90
12 Monate	79

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	ePAS2 (30. Juli 2018) (N=65)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)^h basierend auf IRC-Bewertung, n (%)	
Vollständiges Ansprechen (CR)	11 (17)
Surgical Complete Response (sCR)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	33 (51)
Stable Disease	10 (15)
Progression (PD)	8 (12)
Nicht auswertbar (NE)	3 (5)
Krankheitskontrollrate (DCR)^{j,k} basierend auf IRC-Bewertung	
Anzahl auswertbarer Patienten	65
Anzahl an Patienten mit CR+sCR+PR+SD16	49
DCR (%) (95%-KI)	75 (63; 85)
<p>a: Für eine Bestätigung eines Ansprechens war ein erneuter Scan mindestens 28 Tage nach der ersten Feststellung eines Ansprechens notwendig.</p> <p>b: Das KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>c: Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>d: 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>e: Auswertung basiert auf IRC-Bewertung mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>f: BOR und Status des Ansprechens wurden klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>g: Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten vor oder am Tag des Datenschnitts (30. Juli 2018).</p> <p>h: BOR wurde klassifiziert basierend auf radiologischen und klinischen Bewertungen.</p> <p>i: Auswertung basierend auf Bewertung des Prüfarztes mittels RECIST Version 1.1.</p> <p>j: DCR (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestem Gesamtansprechen bestehend aus bestätigtem CR, sCR, PR, Stable Disease für 16 Wochen oder mehr nach der Initiierung von Larotrectinib. Stable Disease wurde ab dem Datum der ersten Dosis Larotrectinib gemessen.</p> <p>k: 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p>BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ePAS: Extended Primary Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NE: Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen; Q1 / Q3: Oberes / Unteres Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; sCR: Surgical Complete Response; SD16: Stable Disease für 16 Wochen oder mehr</p> <p>Quelle: (61, 71)</p>	

Das mediane OS wurde bei erwachsenen Patienten noch nicht erreicht (Min: 0,95+; Max: 40,71+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten lag bei 89%, zu 12 Monaten lag sie bei 87%. Für erwachsene Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation betrug das mediane PFS 27,4 Monate (Min: 0,03+; Max: 39,69+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 72%, zu 12 Monaten lag sie bei 60%.

Die ORR lag bei erwachsenen Patienten bei 68% (95%-KI: 55%; 79%). Die mediane DOR wurde für erwachsene Patienten noch nicht erreicht (Q1; Q3: 1,87+; 38,70+ Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monaten betrug 90%, zu 12 Monaten betrug sie 79%.

17% der erwachsenen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen ein CR auf, 51% der Patienten wiesen ein PR auf, 15% eine Stable Disease, 12% eine PD und für 5% war das BOR nicht auswertbar. Die DCR lag bei erwachsenen Patienten mit bei 75% (95%-KI: 63%; 85%).

Alle Angaben beziehen sich auf die Einschätzung gemäß IRC.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) bei erwachsenen Patienten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ePAS2, Overall Safety, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion (ePAS2) (N=65)	Overall Safety (N=152)
UE bei erwachsenen Patienten, n (%)		
UE	NR	149 (98)
Therapiebezogene ^a UE	57 (88)	125 (82)
UE vom CTCAE ^b - Grad 3-4	35 (54)	76 (50)
SUE	24 (37)	56 (37)
a: Einstufung erfolgt durch den Prüfarzt. b: Auswertung des Schweregrades basiert auf der CTCAE Version 4.03 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ePAS: Extended Primary Analysis Set; NR: Nicht berichtet; <i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (60, 71)		

88% der erwachsenen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 54% der erwachsenen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 37% der erwachsenen Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation auf.

4.3.2.3.3.5.1.2 Intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-152: Intraindividueller Vergleich der Zeit bis zur Progression unter der letzten vorherigen systemischen Therapie und des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib für erwachsene Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (Erwachsene Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting, ePAS2, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

GMI	Einschätzung gemäß Prüfarzt	Einschätzung gemäß IRC
GMI		
N	42	42
MW (SD)	6,158 (10,702)	5,791 (10,394)
Median	2,648	2,680
(Min; Max)	(0,01; 48,75)	(0,01; 48,75)
GMI Kategorien, n (%)		
<1	14 (33,3)	14 (33,3)
1 bis <1,33	1 (2,4)	2 (4,8)
≥1,33	27 (64,3)	26 (61,9)
ePAS: Extended Primary Analysis Set; GMI: Growth Modulation Index; IRC: Independent Review Committee; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: (68)		

Tabelle 4-152 zeigt den intraindividuellen Vergleich der erwachsenen Patienten mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting. 14 Patienten (33,3%) wiesen einen GMI <1 auf, ein Patient (2,4%) wies einen GMI zwischen 1 und <1,33 auf und 27 Patienten (64,3%) wiesen einen GMI ≥1,33 auf. 25 Patienten (gemäß Einschätzung des IRC) bzw. 22 Patienten (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

4.3.2.3.3.5.2 Erwachsene Patienten der ASCO 2019-Auswertungspopulation

Ergänzend zu der gepoolten Analyse der erwachsenen Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation liegen Analysen zur gepoolten Analyse von 83 erwachsenen Patienten aus den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 vor, die auf dem ASCO Meeting 2019 präsentiert wurden (87). Die Daten beruhen ebenso wie die ePAS2-Auswertungspopulation auf dem Datenschnitt am 30. Juli 2018. Es wurden jedoch auch Patienten in die Analyse eingeschlossen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine IRC-Auswertung vorlag oder für die die Bestätigung des Ansprechens noch ausstehend war. Das mediane Alter dieser erwachsenen Patienten betrug 57,0 Jahre (Spannweite: 19,9 – 80,0 Jahre). Die am häufigsten vertretenen Primärdiagnosen bei erwachsenen Patienten waren Speicheldrüsenkarzinom (23%), Schilddrüsenkarzinom (19%), Weichteilsarkom (14%) und

Lungenkarzinom (13%). 51% der erwachsenen Patienten waren weiblich. Die Patienten wiesen überwiegend einen ECOG PS 0 oder 1 auf (89%). 92% der erwachsenen Patienten wurden zuvor operiert, 64% erhielten eine Radiotherapie und 77% eine systemische Therapie. 20% der erwachsenen Patienten erhielten keine vorhergehende systemische Therapie, 49% der Patienten erhielten 1-2 vorhergehende systemische Therapien und 30% erhielten ≥ 3 vorhergehende systemische Therapien. Der Anteil an *NTRK1*- und *NTRK3*-Genfusionen betrug 40% bzw. 57%.

Die ORR gemäß Einschätzung des IRC lag bei den erwachsenen Patienten bei 68% (95%-KI: 55%; 79%). Die ORR gemäß Einschätzung des Prüfarztes lag bei den erwachsenen Patienten bei 76% (95%-KI: 64%; 85%).

Tabelle 4-153: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen (BOR) und Gesamtansprechrates (ORR) für erwachsene Patienten - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Messgröße/ Statistik/ Kategorie	Einschätzung gemäß IRC, n (%) (N=65 ^a)	Einschätzung gemäß Prüfarzt, n (%) (N=74 ^b)
Bestes Gesamtansprechen (BOR)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	11 (17)	7 (9)
Partielles Ansprechen (PR)	33 (51)	49 ^c (66)
Stable Disease	10 (15)	9 (12)
Progression (PD)	8 (12)	8 (11)
Nicht bestimmt	–	1 (1)
Nicht auswertbar (NE)	3 (5)	–
Gesamtansprechrates (ORR)		
ORR	44 (68)	56 (76)
a: 18 Patienten gingen nicht in die Analyse ein, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine Bewertung des IRC vorlag. b: Neun Patienten gingen nicht in die Analyse ein, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine Postbaseline-Bewertung vorlag. c: Inklusive sieben Patienten mit ausstehender Bestätigung des PR. ASCO: American Society of Clinical Oncology; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; IRC: Independent Review Committee; NE: Nicht auswertbar; ORR: Gesamtansprechrates; PD: Progression; PR: Partielles Ansprechen Quelle: (87)		

Das Ansprechen wurde unabhängig von der Primärdiagnose beobachtet (Abbildung 100).

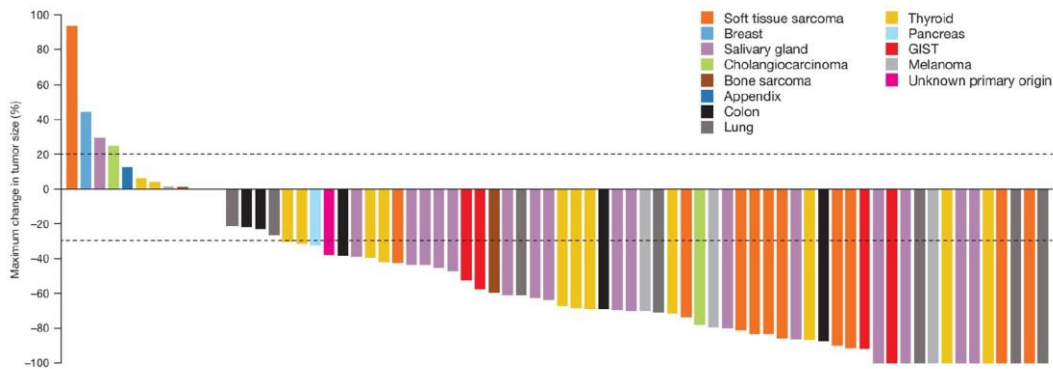


Abbildung 100: Wasserfallplot für die beste Veränderung in der Tumorgöße bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (n=72*) (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

*: Bei 11 Patienten lag keine Messung der Tumorgöße vor; drei Patienten wiesen eine Veränderung von 0% auf (jeweils einmal Kolorektalkarzinom, Schilddrüsenkarzinom und Speicheldrüsenkarzinom)

ASCO: American Society of Clinical Oncology; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor

Quelle: (87)

Die mediane Dauer der Behandlung mit Larotrectinib betrug bei erwachsenen Patienten 7,4 Monate. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 63% der erwachsenen Patienten mit Larotrectinib behandelt, 30% der erwachsenen Patienten brachen die Therapie mit Larotrectinib aufgrund einer Progression ab.

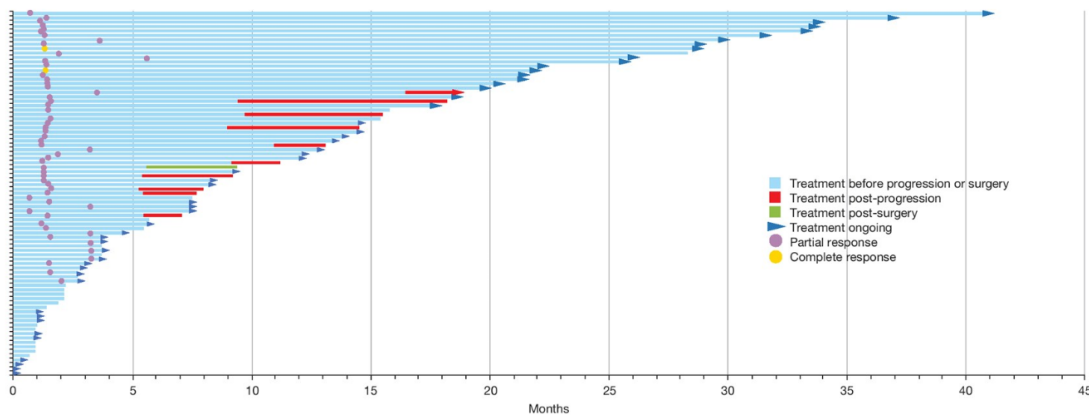


Abbildung 101: Schwimmerplot der Behandlung mit Larotrectinib bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Kreise geben die Kategorie des ersten Ansprechens an

ASCO: American Society of Clinical Oncology

Quelle: (87)

Nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten (Spannweite: 1,9+; 38,7+ Monate) wurde die mediane DOR noch nicht erreicht. Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug 76% (Abbildung 102).

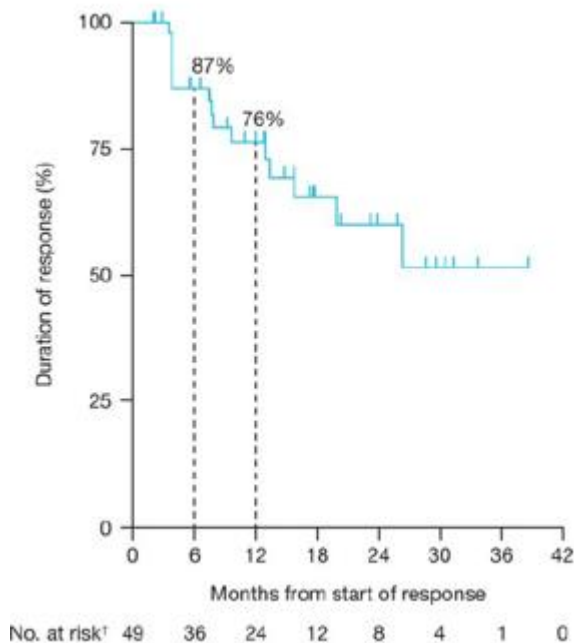


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

Sieben Patienten mit ausstehender Bestätigung des PR wurden ausgeschlossen

ASCO: American Society of Clinical Oncology; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; PR: Partielles Ansprechen

Quelle: (87)

Nach einem medianen Follow-up von 13,6 Monaten betrug das mediane PFS bei erwachsenen Patienten 25,8 Monate (Spannweite: 0,03+; 39,7+ Monate). Das mediane OS wurde bei erwachsenen Patienten noch nicht erreicht (Spannweite: 0,03+; 40,7+ Monate) (Abbildung 103).

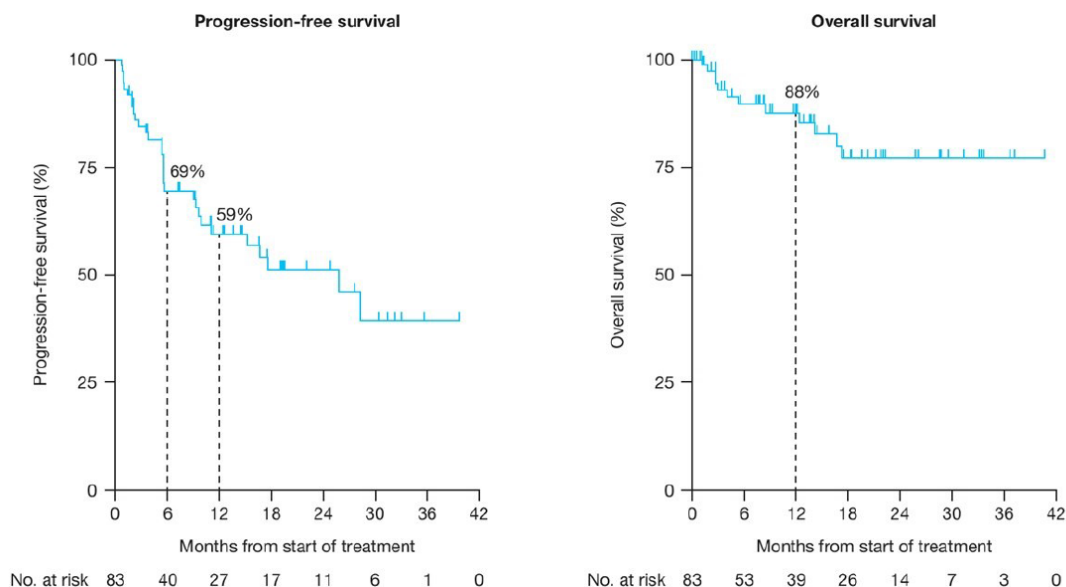


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei erwachsenen Patienten basierend auf Einschätzung des Prüfarztes (ASCO 2019, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

ASCO: American Society of Clinical Oncology; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben
 Quelle: (87)

Die Sicherheitsanalyse der ASCO 2019-Auswertungspopulation basiert auf 152 erwachsenen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhalten haben.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) und therapiebezogene UE nach PT mit einer Häufigkeit $\geq 15\%$ - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 (ASCO 2019 Safety Population, Datenschnitt: 30. Juli 2018)

PT	UE (%) N=152					Therapiebezogene UE (%) N=152		
	CTCAE -Grad 1	CTCAE -Grad 2	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt
Fatigue	17	19	4	–	40	1	–	20
Schwindel- gefühl	31	5	1	–	36	1	–	28
Übelkeit	24	4	1	–	29	1	–	16
Anämie	8	8	12	–	28	3	–	9
Verstopfung	21	4	1	–	26	–	–	12
Husten	20	3	1	–	24	–	–	1
Dyspnoe	11	7	3	–	22	–	–	1

PT	UE (%) N=152					Therapiebezogene UE (%) N=152		
	CTCAE -Grad 1	CTCAE -Grad 2	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt	CTCAE -Grad 3	CTCAE -Grad 4	Gesamt
AST erhöht	14	4	4	–	22	1	–	15
ALT erhöht	13	4	3	1	20	3	1	16
Ödem peripher	15	5	–	–	20	–	–	9
Diarrhö	12	5	2	–	19	–	–	5
Myalgie	14	5	1	–	19	–	–	11
Erbrechen	13	3	1	–	17	–	–	9
Kopf- schmerz	13	3	–	–	15	–	–	4

ALT: Alanin-Aminotransferase; ASCO: American Society of Clinical Oncology; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: (87)

Die einzigen therapiebezogenen UE vom CTCAE-Grad 3, die bei >1% der Patienten auftraten, waren Anämie (3%) und ALT erhöht (3%). Das einzige therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 4 war ALT erhöht (1%).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden das klinische Studienprogramm einschließlich der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit zusammengefasst.

Überblick über die Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib wurde in drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren untersucht:

- LOXO-TRK-14001
- LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) und

- LOXO-TRK-15003 (SCOUT).

Zum Zeitpunkt der Zulassung waren die Studien noch laufend, wobei die Studien LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) und LOXO-TRK-15003 (SCOUT) noch weitere Patienten einschließen.

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine Phase-I-Studie, die in eine Dosisescalations- und Dosisexpansionsphase gegliedert ist. Untersucht wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien; Patienten, die ungeeignet für Standard-Chemotherapie sind oder Patienten, für die keine Standard- oder kurativen Therapien existieren.

In der Phase-II-Studie LOXO-TRK-15002 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Larotrectinib bei Patienten ≥ 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit einer *NTRK*-Genfusion untersucht.

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine Phase-I/II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib bei überwiegend pädiatrischen Patienten (≥ 1 Monat und ≤ 21 Jahren) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor oder ZNS-Tumor mit einer *NTRK*-Genfusion untersucht. Alle Patienten mussten zuvor eine der Art des Tumors und dem Krankheitsstadium entsprechende Standardtherapie erhalten haben oder hätten sich nach Einschätzung des Prüfarztes einer Radikaloperation (z. B. Gliedmaßenamputation, Gesichtsresektion oder Eingriffe, die zu Lähmungen führen) unterziehen müssen oder hätten wahrscheinlich die verfügbaren Standardtherapien für fortgeschrittene Erkrankungen nicht vertragen bzw. keinen klinisch relevanten Nutzen daraus gezogen. Damit waren für die Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen verfügbar.

Für diese Nutzenbewertung wurde primär die gepoolte Auswertung der drei Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib herangezogen. Die Auswertungen basieren auf der ePAS2-Auswertungspopulation (Datenschnitt am 30. Juli 2018), die 93 Patienten umfasst, und der SAS3-Auswertungspopulation (Datenschnitt am 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019), die 9 bzw. 18 Patienten umfasst. Die ePAS2-Auswertungspopulation enthält alle Patienten mit *NTRK*-Genfusion ohne ZNS-Primärtumor mit einer (oder mehreren) messbaren Läsion zu Baseline, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten und deren Behandlung mit Larotrectinib am oder vor dem 19. Februar 2018 begonnen hat, sowie eine IRC-Bewertung vorliegen haben. Die SAS3-Auswertungspopulation enthält Patienten mit primären ZNS-Tumoren. Ergänzend wurde die ESMO 2019-Auswertungspopulation (Datenschnitt am 19. Februar 2019) dargestellt, die 159 Patienten umfasst und damit eine größere Datenbasis als die ePAS2-Auswertungspopulation darstellt. Allerdings lag nicht für alle dieser Patienten in der ESMO 2019-Auswertungspopulation eine Tumorbewertung durch das IRC vor, weshalb diese Ergebnisse nur in Ergänzung zur ePAS2-Auswertungspopulation dargestellt wurden. Soweit nicht anders gekennzeichnet, werden im Folgenden die ePAS2-Studienergebnisse auf dieser Basis dargestellt.

Tumorart-übergreifende Darstellung

Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Das mediane OS wurde für die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Min; Max: 1,0+; 40,7+ Monate), 85% der Patienten lebten noch zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Das mediane Follow-up betrug 16,7 Monate. Die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monaten betrug 88% (95%-KI: 81%; 95%).

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt OS zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede. Das mediane OS wurde für die meisten Subgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die einzigen Subgruppen, in denen das mediane OS erreicht wurde, waren Melanom und Pankreaskarzinom. Für das Melanom betrug das mediane OS 8,44 Monate, für das Pankreaskarzinom waren es 14,13 Monate.

Für den Endpunkt OS lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) vor. Zu diesem Zeitpunkt war kein Patient mit primärem ZNS-Tumor verstorben, das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Die minimale Dauer des OS betrug 0,03+ Monate, die maximale Dauer des OS betrug 9,2+ Monate bei einer medianen Dauer des Follow-up von 4,6 Monaten.

Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug das mediane OS für die ESMO 2019-Auswertungspopulation 44,4 Monate (95%-KI: 36,5 Monate; NE).

Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS gemäß Einschätzung durch ein IRC lag in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) bei 27,4 Monaten (95%-KI: 13,8 Monate; NE). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 77% (95%-KI: 68%; 86%), zum Zeitpunkt 12 Monate betrug die PFS-Rate 64% (95%-KI: 53%; 75%).

Die Subgruppenauswertungen zum Endpunkt PFS zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede. Für die Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$), in denen das mediane PFS erreicht wurde, lag es zwischen 10,94 und 27,4 Monaten. Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug mindestens 65% in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$).

Für den Endpunkt PFS lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) vor. Das mediane PFS lag bei 6,3 Monaten (95%-KI: 2,8; NE Monate). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 71% (95%-KI: 38%; 100%).

Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug das mediane PFS für die ESMO 2019-Auswertungspopulation 28,3 Monate (95%-KI: 22,1 Monate; NE).

Morbidität: Intraindividuellem Vergleich des progressionsfreien Überlebens unter Larotrectinib im Vergleich zur letzten systemischen Vortherapie

Um die Effekte von Larotrectinib im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen, wurden intraindividuelle Vergleiche des PFS unter Behandlung mit Larotrectinib zur TTP unter der letzten zuvor angewandten systemischen Therapie durchgeführt. Das Verhältnis zwischen dem PFS unter Larotrectinib und der Zeit vom Start bis zur Krankheitsprogression unter der letzten vorherigen systemischen anti-Tumorthherapie wurde für jeden Patienten anhand des sogenannten GMI berechnet (d. h. $GMI_{Laro} = PFS_{Laro} / TTP_{-1}$). In die primäre Analyse des intraindividuellen Vergleichs wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting eingeschlossen. Nach Einschätzung gemäß IRC lagen der mittlere GMI bei 5,999 und der mediane GMI bei 2,868, was einer mittleren 6-fachen bzw. medianen 2,87-fachen Verlängerung des PFS-Intervalls unter Larotrectinib im Vergleich zur vorangegangenen Therapielinie entspricht. Über 70% der Patienten wiesen einen GMI von ≥ 1 auf. Rund zwei Drittel der Patienten wiesen einen GMI von $\geq 1,33$, also einer mindestens 33%-igen Verlängerung des PFS-Intervalls unter Larotrectinib im Vergleich zur vorangegangenen Therapielinie auf. Nach Einschätzung des IRC wiesen 32 Patienten (60,4%) einen GMI ≥ 2 , d. h. mindestens eine Verdopplung, und 16 Patienten (30,2%) einen GMI ≥ 5 , d. h. mindestens eine Verfünffachung des PFS-Intervalls unter Larotrectinib im Vergleich zur vorangegangenen Therapielinie auf.

Insgesamt 32 der 53 Patienten (60,4%) gemäß IRC-Einschätzung waren zum Zeitpunkt der Analyse des PFS zensiert. Das PFS kann für diese zensierten Patienten noch zunehmen. Damit kann auch der GMI noch größer werden, je länger die Patienten beobachtet werden. Bei den Patienten, die derzeit einen GMI < 1 aufweisen, waren zum Zeitpunkt der Analyse acht von 15 Patienten gemäß Einschätzung des IRC zensiert.

Das HR für die Analyse gemäß Einschätzung des IRC beträgt 0,284, dies bedeutet, dass das Risiko für eine kürzere progressionsfreie Zeit unter Larotrectinib gegenüber der vorherigen Therapie um 71,6% geringer ist. Die Kaplan-Meier-Kurven separieren sich sehr schnell und deutlich.

In der 1. Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss einer abweichenden Ersetzung fehlender Werte untersucht, in der 2. Sensitivitätsanalyse wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie in die Analyse eingeschlossen, unabhängig vom Krankheitssetting. Diese Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Jeweils mehr als die Hälfte aller Patienten zeigte einen GMI $\geq 1,33$.

Die Resultate über alle Subgruppen mit einer ausreichenden Patientenzahl hinweg konsistent zu denen der Gesamtpopulation.

Morbidität: Gesamtansprechrate (ORR)

Unter der Behandlung mit Larotrectinib zeigte sich bei Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) eine ORR von 72% (95%-KI: 62%; 81%) gemäß Einschätzung des IRC, definiert als CR, PR oder sCR. Die ORR basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestätigt das Ergebnis basierend der IRC-Bewertung. Gemäß

Prüfarzteinschätzung wiesen 80% der Patienten eine ORR auf (95%-KI: 70%; 87%). Die Übereinstimmungsrate zwischen der Bewertung des Prüfarztes und des IRC lag bei 90,3%.

Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR zeigen keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Hohe Ansprechraten wurden unabhängig vom Alter, Geschlecht, Abstammung, ECOG PS, *NTRK*-Genfusion, *NTRK*-Genfusion Isoform, Baseline-Krankheitsstatus, Anzahl an vorherigen systemischen Therapien, BOR unter der letzten systemischen Therapie sowie der Larotrectinib Startdosis bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten beobachtet. Zudem wurden auch bei einem breiten Spektrum an verschiedenen Tumorarten hohe Ansprechraten beobachtet. Für die häufigsten Primärdiagnosen lag die ORR bei mindestens 70% (Weichteilsarkom: 81%, Speicheldrüsenkarzinom: 88%, IFS: 92%, Schilddrüsenkarzinom: 70%).

Für insgesamt 85 Patienten lag eine zusätzliche molekulare Charakterisierung vor. Für die 48 Patienten mit zusätzlichen onkogenen Aberrationen zeigte sich eine ORR von 58,3%, die 37 Patienten ohne weitere onkogene Aberrationen wiesen eine ORR von 84% auf; es konnten insbesondere keine Assoziationen mit anderen bekannten onkogenen Treibermutationen festgestellt werden. Die Ansprechrate war somit für beide Patientengruppen hoch.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) betrug die ORR basierend auf der Bewertung des Prüfarztes 79% (95%-KI: 72%; 85%). Damit bestätigen diese Ergebnisse die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

Die ORR wurde bei Patienten mit primärem ZNS-Tumor durch den Prüfarzt beurteilt. Sie lag zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) bei 11% (ein Patient von neun Patienten in der SAS3-Auswertungspopulation; 95%-KI: 0%; 48%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 (N=18) erhöhte sich die ORR auf 36% (fünf Patienten von 14 auswertbaren Patienten; 95%-KI: 13%; 65%). Alle anderen Patienten wiesen eine Stable Disease auf; kein Patient war primär progredient.

Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Die mediane TTR betrug in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) 1,81 Monate (Q1; Q3: 1,71; 1,94 Monate). Bei 82% der Patienten mit CR, sCR oder PR als bestes Ansprechen wurde dieses spätestens nach 2 Monaten beobachtet. Dieses schnelle Ansprechen ermöglicht eine frühe Einschätzung, ob die Therapie für den Patienten wirksam ist oder nicht. Die Analyse gemäß Prüfarzteinschätzung bestätigt die Ergebnisse der Einschätzung gemäß IRC.

Für die TTR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) vor. Für den Patienten mit primärem ZNS-Tumor, der ein Ansprechen unter Larotrectinib erreichte, lag die TTR bei 1,68 Monaten.

Morbidität: Dauer des Gesamtansprechens (DOR)

Die mediane DOR gemäß IRC-Einschätzung wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) noch nicht erreicht (95%-KI: 17,3 Monate; NE). Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Dauer des Follow-up 12,7 Monate (Q1; Q3: 7,4;

20,3 Monate). Zum Zeitpunkt 6 Monate betrug die DOR-Rate 88%, zum Zeitpunkt 12 Monate betrug sie 75%.

Die Subgruppenergebnisse zum Endpunkt DOR zeigten keine Unterschiede. Die mediane DOR wurde für die meisten Subgruppen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Für die Subgruppen, für die die mediane DOR bereits erreicht wurde, lag sie zwischen 9,49 und 25,63 Monaten. Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate war hoch und betrug in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$) mindestens 76%. Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate betrug in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl ($N \geq 10$) mindestens 60%.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juli 2018 ($N=9$) wies ein Patient mit primärem ZNS-Tumor ein Ansprechen auf Larotrectinib auf und wurde für die Analyse der DOR zensiert. Die DOR für diesen Patienten beträgt mindestens 2 Monate. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Februar 2019 ($N=18$) wiesen drei Patienten ein Ansprechen auf, zwei dieser Patienten lebten noch zum Datenschnitt ohne dokumentierte Krankheitsprogression. Die DOR lag bei diesen drei Patienten zwischen 2,6 und 5,5 Monaten.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation ($N=159$) betrug die mediane DOR knapp drei Jahre (35,2 Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 90%, zu 12 Monaten betrug sie 80%. Die Raten der DOR der ESMO 2019-Auswertungspopulation bestätigen die Ergebnisse für die ePAS2-Auswertungspopulation.

Morbidität: Bestes Gesamtansprechen (BOR)

Gemäß Einschätzung des IRC wiesen 16% der Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation ($N=93$) ein CR auf, ein Patient (1%) wies ein sCR auf, 55% der Patienten wiesen ein PR auf, 15% der Patienten eine Stable Disease, 10% eine PD und für 3% der Patienten war das BOR noch nicht auswertbar. Die mediane Veränderung der Tumorgröße war eine Abnahme von 66%.

Für einige der Patienten lagen Informationen hinsichtlich des fehlenden Ansprechens vor. Zwei Patienten wiesen eine Tumorreduktion von 29% bzw. 27% auf, die jedoch knapp unterhalb der Schranke für PR (30%) gemäß IRC-Einschätzung lag. Gemäß Einschätzung des Prüfarztes erreichten sie jedoch ein PR. Ein Patient erreichte kein objektives Ansprechen. Allerdings erreichten im Rahmen von Single Patient Protocols vier Patienten mit derselben Primärdiagnose ein PR gemäß Einschätzung des Prüfarztes (zwei bestätigte PR, zwei noch ausstehende Bestätigungen). Ein weiterer Patient ohne objektives Ansprechen, der nicht TRK negativ mittels IHC war, wies noch weitere onkogene Treiber auf. Es besteht die Möglichkeit, dass die *NTRK*-Genfusion nicht die einzig auslösende Ursache für die Tumorentstehung war. Andere molekulare Veränderungen wurden auch bei zwei weiteren Patienten berichtet; eine erworbene Resistenzmutation bei vorheriger TRK-Behandlung und eine reziproke Fusion.

Für das BOR zeigen sich keine fazitrelevanten Unterschiede für die Subgruppenanalyse nach Alter, Geschlecht, ECOG PS, Baseline-Krankheitsstatus, Anzahl an vorherigen systemischen Therapien und Primärdiagnose.

Gemäß Einschätzung des Prüfarztes wies zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) ein Patient (11%) mit primärem ZNS-Tumor ein PR auf, sieben Patienten (78%) wiesen eine Stable Disease auf und für einen Patienten (11%) war das BOR nicht auswertbar. Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 (N=18) wiesen zwei Patienten (11%) mit primären ZNS-Tumoren ein CR als BOR auf, wobei die Bestätigung des Ansprechens noch ausstand. Drei Patienten (17%) wiesen ein bestätigtes PR auf, neun Patienten (50%) wiesen eine Stable Disease auf. Bei vier Patienten (22%) war das BOR nicht auswertbar, da die Patienten weiterhin in der Studie waren und noch keine Krankheitsbewertung nach Baseline durchgeführt wurde.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) wiesen 12% der Patienten ein bestätigtes CR als BOR auf, zusätzlich stand bei zwei Patienten (1%) die Bestätigung des CR zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch aus. Drei Patienten (2%) wiesen ein sCR auf. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (53%) wiesen ein bestätigtes PR auf, zusätzlich war bei 13 Patienten (8%) die Bestätigung des PR noch ausstehend. 12% der Patienten wiesen eine Stable Disease auf, 6% eine PD und 6% der Patienten waren nicht auswertbar oder nicht bestimmbar. Damit bestätigen die Ergebnisse zum Endpunkt BOR im Wesentlichen die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation.

Morbidität: Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)

Die mediane TTBR betrug in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) 1,84 Monate (Q1; Q3: 1,74; 2,23 Monate). 73% der Patienten mit CR, sCR oder PR als BOR sprachen spätestens nach 2 Monaten an.

Für den Endpunkt TTBR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) vor. Zu diesem Zeitpunkt wies der Patient mit primärem ZNS-Tumor und PR als BOR eine TTBR von 1,68 Monaten auf.

Morbidität: Krankheitskontrollrate (DCR)

Die DCR, definiert als CR, sCR, PR oder SD16, lag in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) bei 85% (95%-KI: 76%; 92%).

Die Ergebnisse zum Endpunkt DCR zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede. Eine hohe DCR wurde unabhängig vom Alter, Geschlecht, ECOG PS, Primärdiagnose, Baseline-Krankheitsstatus und Anzahl an vorherigen systemischen Therapien beobachtet. Die DCR lag in den Subgruppen mit ausreichend hoher Patientenzahl (N ≥ 10) bei über 60%.

Für Patienten mit primärem ZNS-Tumor lag die DCR zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 (N=9) bei 67% (95%-KI: 30%; 93%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 (N=18) erhöhte sich die DCR auf 79% (95%-KI: 36%; 83%).

Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

Der Ergebnisse der PRO werden separat für erwachsene und pädiatrische Patienten präsentiert, da verschiedene PRO-Messinstrumente für diese Populationen verwendet wurden.

EORTC QLQ-C30 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Als MID wurde für alle Skalen eine Veränderung um 10 oder mehr Punkte definiert. Der Baseline-Wert des globalen Gesundheitszustandes lag im Mittel bei 64,9 Punkten. Die Baseline-Werte der Funktionsskalen lagen im Mittel zwischen 70,1 und 87,2 Punkten. Dabei können die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstaus generell Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Die mittlere beste Veränderung war für alle Funktionen positiv (zwischen 5,8 und 24,6 Punkten), ebenso wie die mediane beste Veränderung, die für alle Funktionen ≥ 0 war (0 bis 17 Punkte). Für den globalen Gesundheitszustand zeigten sich von Zyklus 3 bis Zyklus 13 im Mittel Verbesserungen im Vergleich zu Baseline. Für die Rollenfunktion zeigte sich im Mittel von Zyklus 3 bis 13 Verbesserungen, für die soziale Funktion von Zyklus 3 bis Zyklus 16 und für die emotionale Funktion von Zyklus 3 bis Zyklus 11. Ab Zyklus 19 gingen nur höchstens 10 Patienten in die Analyse ein, daher müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes betrug 22,1 Monate. Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,9 und 14,8 Monaten. Die mediane Dauer der Verbesserung wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten, die mediane Dauer wurde noch nicht erreicht.

EORTC QLQ-C30 – Symptomatik

Die Baseline-Werte der Symptome lagen im Mittel zwischen 10,4 und 35,9 Punkten. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 können Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei niedrigere Werte eine geringere Symptomatik bedeuten. Die beste Veränderung gegenüber Baseline war für alle Symptome negativ (-5,0 bis -25,8 Punkte), was einer Abnahme der Symptomatik entspricht. Bis einschließlich Zyklus 16 zeigten alle Symptome im Mittel Verbesserungen oder nur geringe Veränderungen. Ab Zyklus 19 waren nur 10 Patienten oder weniger in die Analyse eingeschlossen, daher müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

EQ-5D-5L VAS und Dimensionen

Der Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS lag im Mittel bei 69,7 Punkten, wobei die VAS Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann und höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Die EQ-5D-5L VAS zeigte im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung bei der Betrachtung der besten Veränderung. Diese betrug im Mittel 16,8 Punkte, der Median betrug 15 Punkte.

Die Dimensionen des EQ-5D-5L wurden auf einer Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (unfähig) erhoben. Die Baseline-Werte der Dimensionen des EQ-5D-5L lagen im Mittel zwischen 1,3 bis 2,1 Punkten. Die Hälfte der Patienten wies einen Baseline-Wert von 1 (keine Probleme) bei der Mobilität, Selbstversorgung und Angst/Depression auf. Alle Dimensionen zeigten im Vergleich zu Baseline eine Verbesserung bei der Betrachtung der besten Veränderung. Diese betrug im Mittel -0,1 bis -0,6 für die Dimensionen des EQ-5D-5L.

Für die VAS zeigte sich von Zyklus 3 bis Zyklus 13 im Mittel eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Verbesserungen von 10 Punkten oder mehr wurden zu den Zyklen 5, 7 und 11 erreicht; 10 Punkte entsprechen der validierten MID für den intraindividuellen Vergleich. Ab Zyklus 16 zeigte sich für alle Domänen außer Schmerzen/Unbehagen ein Trend zu einer Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Aufgrund der geringen Fallzahl und den damit verbundenen großen Standardfehlern müssen die Ergebnisse jedoch vorsichtig interpretiert werden.

Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung der EQ-5D-5L VAS betrug 7,4 Monate. Bei 11 der 18 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an (d. h. sie waren zensiert). Die Dauer der Verbesserung lag zwischen 1,8 und 14,8 Monaten. Neun der 35 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung auf, die mediane Zeit wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten.

PedsQL (Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten)

Die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen lagen bei Patienten <2 Jahren zu Baseline im Mittel zwischen 73,7 und 94,9 Punkten. Der PedsQL Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, höhere Werte des PedsQL Scores sind mit einer besseren Funktion des Patienten assoziiert. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung. Die beste Veränderung gegenüber Baseline betrug zwischen 3,7 und 17,9 Punkten.

Für Patienten ≥ 2 Jahre lagen die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen zu Baseline im Mittel zwischen 65,4 und 80,9 Punkten. Die Ausgangswerte der Patienten ≥ 2 Jahre waren geringer als die Ausgangswerte der Patienten unter 2 Jahren. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung. Die beste Veränderung gegenüber Baseline betrug zwischen 14,4 und 25,9 Punkten.

Für den Gesamtscore wurde eine Verbesserung um 4,5 Punkten zu allen Zyklen erreicht; 4,5 Punkte entsprechen der MID für den intraindividuellen Vergleich. Für alle Funktionsdomänen und weiteren Scores zeigte sich zu allen Zyklen ebenfalls eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline, mit Ausnahme der schulischen Funktion zu Zyklus 15. Die durchschnittliche Veränderung wurde nur für Visiten mit mindestens fünf Patienten analysiert. Mehr als 10 Patienten sind nur in den ersten neun Zyklen und in Zyklus 11 in die Analyse eingeschlossen. Daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Elf der 17 Patienten mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des PedsQL Gesamtscores auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des PedsQL Gesamtscores betrug 3,9 Monate. Bei acht der 11 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an (d. h. sie waren zensiert). Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,08 und 15,8 Monaten. Drei der 17 Patienten wiesen eine anhaltende

Verschlechterung im PedsQL Gesamtscore auf. Die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung lag zwischen 1,6 und 21,4 Monaten, die mediane Zeit war noch nicht erreicht.

FACES (Wong-Baker FACES Pain Rating Scale)

Der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (FACES) für Kinder ab drei Jahren kann die Werte 0 (keine Schmerzen), 2, 4, 6, 8 und 10 (schlimmste Schmerzen) annehmen. Die neun Patienten mit Ausgangswert hatten einen MW (SD) von 0,7 (2,0) und einen Interquartilsabstand von 0. Dies bedeutet, dass mindestens sieben der neun Kinder zu Baseline keine Schmerzen aufwiesen. Der minimale Wert zu Baseline war 0 und der maximale Wert zu Baseline war 6. Die durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline betrug zu allen Zyklen weniger als einen Punkt, mit Ausnahme dreier Visiten und dem Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

87% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) wiesen mindestens ein therapiebezogenes UE auf. UE waren mehrheitlich vom CTCAE-Grad 1-2. Bei 55% der Patienten traten UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf; therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 wiesen dabei 13% der Patienten auf. Therapiebezogene SUE traten bei 5% der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, traten ebenfalls bei 5% der Patienten auf, davon wurde nur ein Ereignis als therapiebezogen eingestuft. Insgesamt traten bei vier Patienten UE vom CTCAE-Grad 5 (4%) auf, keiner der Todesfälle wurde Larotrectinib zugeschrieben (zwei Patienten hatten eine Progression der Erkrankung, ein Patient eine Darmperforation und ein Patient eine Dünndarmobstruktion).

56% der Patienten mit primärem ZNS-Tumoren wiesen in der SAS3-Auswertungspopulation (N=9) mindestens ein therapiebezogenes UE auf, doch bei lediglich 11% handelte es sich um ein therapiebezogenes UE vom maximalen CTCAE-Grad 3-4. SUE traten bei 33% der Patienten auf. Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung. Es traten keine UE vom maximalen CTCAE-Grad 5 auf.

In der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) wiesen 79% mindestens ein therapiebezogenes UE auf. Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 wiesen 13% der Patienten auf. 4% der Patienten wiesen therapiebezogene SUE auf. Therapiebezogene UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wiesen 1% der Patienten auf. UE vom CTCAE-Grad 5 traten bei 4% der Patienten auf. Insgesamt sind die Ergebnisse der ESMO 2019-Auswertungspopulation vergleichbar zu den Ergebnissen der ePAS2-Auswertungspopulation.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit zeigten keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

In der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) waren die häufigsten auftretenden PTs (>20%) Fatigue (40%), ALT erhöht (38%) und AST erhöht (34%), Husten (35%), Obstipation (32%), Diarrhö (31%), Übelkeit (31%), Schwindelgefühl (31%), Anämie (30%), Erbrechen (27%)

sowie Fieber (23%). Bei den hier aufgeführten UE nach SOC und PT handelt es sich nicht um die rein therapiebezogenen UE. Daher stehen diese UE auch teilweise mit dem onkologischen Krankheitsbild in Zusammenhang.

Die häufigsten auftretenden PTs (>20%) in der ESMO 2019-Auswertungspopulation (N=159) waren ALT erhöht (36%), Fatigue (32%), AST erhöht (31%), Obstipation (31%), Husten (31%), Diarrhö (29%), Anämie (28%), Schwindelgefühl (28%), Erbrechen (26%), Übelkeit (25%) und Fieber (23%). Die in der ESMO 2019-Auswertungspopulation auftretenden häufigsten PT stimmen mit denen der ePAS2-Auswertungspopulation überein.

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-4 nach SOC und PT

Zu den häufigsten UE vom CTCAE-Grad 3-4 in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) zählten die PT Anämie (10%), erniedrigte Neutrophilenzahl (11%), Hypophosphatämie (5%), erhöhtes Gewicht (6%) und Sepsis (5%). Die am häufigsten auftretenden SOC waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (23%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17%), Untersuchungen (15%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (14%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8%), Erkrankungen des Nervensystems (6%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6%) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (5%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Zu den häufigsten SUE unter Larotrectinib in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) zählte der PT Fieber (5%). Die am häufigsten auftretenden SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8%) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (4%).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, nach SOC und PT

UE, die zu einem Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, waren für die ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) die folgenden PT: Progression einer Erkrankung (1%), ALT erhöht (1%), AST erhöht (1%), Darmperforation (1%), Ikterus und Dünndarmobstruktion (1%).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse wurden neurologische Reaktionen einschließlich Schwindelgefühl, Gangstörungen und Parästhesien, sowie der Anstieg der Transaminasen, Neutropenien, Leukopenien sowie der Anstieg der alkalischen Phosphatase gewertet.

Neurologische UE von speziellem Interesse traten bei 56% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation (N=93) auf. Zu den häufigsten neurologischen UE von speziellem Interesse ($\geq 5\%$) in der ePAS2-Auswertungspopulation zählten die PT Schwindelgefühl (31%), periphere sensorische Neuropathie (11%), Parästhesie (10%), Angst (8%), periphere Neuropathie (6%) und Gangstörung (5%). Bei 4% der Patienten in der ePAS2-

Auswertungspopulation traten neurologische UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 3-4 auf (Parästhesie [2%], Schwindelgefühl [1%], Enzephalopathie [1%] und periphere sensorische Neuropathie [1%]).

In der ePAS2-Auswertungspopulation waren die neurologischen UE von speziellem Interesse größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2 und daher nicht schwer. Neurologische UE von speziellem Interesse vom maximalen CTCAE-Grad 1 traten bei 33% der Patienten auf, 18% der Patienten wiesen maximal ein neurologisches UE von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad 2 auf. 3% der Patienten wiesen neurologische UE von speziellem Interesse vom maximalen CTCAE-Grad 3 auf und ein Patient (1%) wies ein neurologisches UE von speziellem Interesse vom maximalen CTCAE-Grad 4 auf. Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 traten bei den neurologischen UE von speziellem Interesse nicht auf.

Zu den anderen UE von speziellem Interesse gehörten eine Erhöhung der ALT (58%) und AST (54%), Neutropenie (37%), eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (35%) und Leukopenie (31%). Die auftretenden UE waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2.

Tumorart-spezifische Darstellung für die häufigsten Tumorentitäten mit mindestens 10 Patienten

Weichteilsarkom

Insgesamt 21 Patienten mit Weichteilsarkom wurden in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Weichteilsarkom noch nicht erreicht (Min: 1,18; Max: 40,71+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten lag bei 95%, zu 12 Monaten lag sie bei 85%. Für Patienten mit Weichteilsarkom lag das mediane PFS gemäß IRC-Einschätzung bei 27,40 Monaten (Min: 0,46; Max: 39,69+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 80%, zu 12 Monaten lag sie bei 69%. In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 81% der Patienten mit Weichteilsarkom ein Gesamtansprechen aufwiesen.. Die mediane DOR betrug für Patienten mit Weichteilsarkom 25,63 Monate (Q1; Q3: 1,87+; 38,70+). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 85%, zu 12 Monaten betrug sie 77%. Gemäß Einschätzung des IRC wiesen 14% der Patienten mit Weichteilsarkom ein CR auf, 67% der Patienten wiesen ein PR auf, ein Patient (5%) eine Stable Disease und 14% eine PD. Die DCR lag bei Patienten mit Weichteilsarkom bei 86% (95%-KI: 64%; 97%).

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen 86% der Patienten mit Weichteilsarkom mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 52% der Patienten wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 19% der Patienten auf. Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Der intraindividuelle Vergleich der Patienten mit Weichteilsarkom mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting zeigte, dass zwei Patienten (18,2%) einen GMI <1 aufwiesen, einer dieser Patienten war zensiert. Über 80% der Patienten mit Weichteilsarkom wiesen einen GMI $\geq 1,33$ auf.

Speicheldrüsenkarzinom

Insgesamt 17 Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom wurden in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom noch nicht erreicht (Min: 4,07; Max: 36,67+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 94%. Für Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom wurde das mediane PFS gemäß IRC-Einschätzung nicht erreicht (Min: 0,72; Max: 35,58+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 88%, zu 12 Monaten lag sie bei 80%. In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 88% der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom gemäß Einschätzung des IRC ein Gesamtansprechen aufwiesen (95%-KI: 64%; 99%). Die mediane DOR wurde für Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Q1; Q3: 3,71+; 33,68+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten waren es 91%. Gemäß Einschätzung des IRC wiesen 24% der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom ein CR auf, 65% der Patienten wiesen ein PR auf und 12% eine PD. Die DCR lag bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom bei 88% (95%-KI: 64%; 99%).

94% der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom in der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen mindestens ein therapiebezogenes UE auf. 53% der Patienten wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 24% der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom auf. Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Der intraindividuelle Vergleich der Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting zeigte, dass zwei Patienten (50%) einen GMI <1 aufwiesen. Die anderen beiden Patienten mit Speicheldrüsenkarzinom, die in die Analyse gingen, wiesen einen GMI $\geq 1,33$ auf. Drei der vier Patienten waren zensiert.

Infantiles Fibrosarkom

Insgesamt 13 Patienten mit IFS wurden in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen. Das mediane OS wurde bei Patienten mit IFS noch nicht erreicht (Min: 5,49+; Max: 26,71+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Für Patienten mit IFS wurde das mediane PFS gemäß IRC-Einschätzung nicht erreicht (Min: 3,22+; Max: 20,90+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten lag bei 83%, zu 12 Monaten lag sie bei 69%. In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 92% der Patienten mit IFS gemäß Einschätzung des IRC ein Gesamtansprechen aufwiesen (95%-KI: 64%; 100%). Die mediane DOR wurde für Patienten mit IFS zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Q1; Q3: 1,58+; 17,28+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten lag bei 80%, zu 12 Monaten lag sie bei 60%. Gemäß Einschätzung des IRC wiesen 23% der Patienten mit IFS ein CR auf, ein Patient (8%) wies ein sCR auf, 62% der Patienten wiesen ein PR auf und ein Patient (8%) eine Stable Disease. Die DCR lag bei Patienten mit IFS bei 100% (95%-KI: 75%; 100%).

Therapiebezogene UE traten bei 85% der Patienten mit IFS in der ePAS2-Auswertungspopulation auf. 62% der Patienten mit IFS wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf und 38% der Patienten wiesen mindestens ein SUE auf.

Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Der intraindividuelle Vergleich der Patienten mit IFS mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting zeigte, dass kein Patient einen GMI <1 aufwies. Ein Patient wies einen GMI zwischen 1 und <1,33 auf, die anderen beiden Patienten, die in die Analyse eingingen, wiesen einen GMI $\geq 1,33$ auf. Zwei der drei Patienten waren zensiert.

Schilddrüsenkarzinom

Insgesamt 10 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurden in die ePAS2-Auswertungspopulation eingeschlossen. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom noch nicht erreicht (Min: 3,02; Max: 33,41+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 90%. Für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde das mediane PFS gemäß IRC-Einschätzung nicht erreicht (Min: 0,92; Max: 31,38+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten und 12 Monaten lag jeweils bei 70%. In der gepoolten Analyse zeigte sich, dass 70% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom gemäß Einschätzung des IRC ein Gesamtansprechen aufwiesen (95%-KI: 35%; 93%). Die mediane DOR wurde für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (Q1; Q3: 3,71; 29,80+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten lag bei 86%, zu 12 Monaten lag sie bei 86%. Gemäß Einschätzung des IRC wies ein Patient (10%) mit Schilddrüsenkarzinom ein CR auf, 60% der Patienten wiesen ein PR auf, ein Patient (10%) eine Stable Disease und 20% eine PD. Die DCR lag bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei 80% (95%-KI: 44%; 97%).

Therapiebezogene UE traten bei 90% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom in der ePAS2-Auswertungspopulation auf. 40% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation mit Schilddrüsenkarzinom wiesen mindestens ein UE vom CTCAE-Grad 3-4 auf. SUE traten bei 30% der Patienten auf. Therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 und therapiebezogene SUE wurden aufgrund des seltenen Auftretens nicht auf Basis der Primärdiagnose ausgewertet.

Der intraindividuelle Vergleich der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie im metastasierten Setting zeigte, dass ein Patient (16,7%) einen GMI <1 aufwies, kein Patient einen GMI zwischen 1 und <1,33 aufwies und fünf Patienten (83,3%) einen GMI $\geq 1,33$ aufwiesen.

Weitere Tumorentitäten mit weniger als 10 Patienten

Lungenkarzinom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen sieben Patienten ein Lungenkarzinom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Lungenkarzinom noch nicht erreicht (Min: 5,52+; Max: 28,52+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Die ORR betrug 71% (95%-KI: 29%; 96%). Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Q1; Q3: 7,39+; 25,79+ Monate). Die DOR-Rate zum Zeitpunkt 6 Monate betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 75%. Ein Patient (14%) wies ein CR auf, 57% ein PR, 29% der Patienten wiesen eine Stable

Disease als BOR auf. Die DCR lag bei Patienten mit Lungenkarzinom bei 86% (95%-KI: 42%; 100%).

Melanom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen sieben Patienten ein Melanom auf. Das mediane OS bei Patienten mit Melanom betrug 8,44 Monate (Min: 1,41+; Max: 26,12+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten lag bei 83%, zu 12 Monaten lag sie bei 42%. Die ORR betrug 43% (95%-KI: 10%; 82%). Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Q1; Q3: 1,87+; 23,20+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 und 12 Monaten betrug jeweils 50%. Das mediane PFS wurde nicht erreicht (Min: 0,03+; Max: 24,84+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 und 12 Monaten betrug jeweils 53%. Ein Patient (14%) wies ein CR auf, 29% ein PR, 14% der Patienten wiesen eine Stable Disease auf und 14% wiesen eine PD als BOR auf. Bei zwei Patienten (29%) war das BOR nicht auswertbar. Die DCR lag bei Patienten mit Melanom bei 57% (95%-KI: 18%; 90%).

Kolorektalkarzinom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen sechs Patienten ein Kolorektalkarzinom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Kolorektalkarzinom noch nicht erreicht (Min: 2,17+; Max: 28,78+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 60%. Die ORR betrug 33% (95%-KI: 4%; 78%). Die ORR betrug 33% (95%-KI: 4%; 78%). Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Q1; Q3: 5,55; 9,17+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 50%, zu 12 Monaten war die Rate nicht schätzbar. Das mediane PFS betrug bei Patienten mit Kolorektalkarzinom 5,36 Monate (Min: 1,48+; Max: 11,20+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 40%, zu 12 Monaten war sie nicht schätzbar. 33% der Patienten wiesen ein PR auf und 67% eine Stable Disease als BOR. Die DCR lag bei Patienten mit Kolorektalkarzinom bei 50% (95%-KI: 12%; 88%).

GIST

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen vier Patienten GIST auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit GIST noch nicht erreicht (Min: 12,88+; Max: 37,19+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Das mediane PFS betrug bei Patienten mit GIST 19,29 Monate (Min: 10,87+; Max: 21,75+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 67%. Die ORR betrug 100%. Die mediane DOR betrug 17,35 Monate (Q1; Q3: 7,39+; 20,01+ Monate). Die DOR-Rate zu 6 Monaten betrug 100%, zu 12 Monaten betrug sie 75%.

Ein Patient (25%) wies ein CR auf und 75% ein PR als BOR auf. Die DCR lag bei Patienten mit GIST bei 100% (95%-KI: 40%; 100%).

Knochensarkom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen zwei Patienten ein Knochensarkom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Knochensarkom noch nicht erreicht (Min: 11,79+; Max: 14,06+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Die ORR betrug 50% (95%-KI: 1%; 99%). Das mediane PFS betrug bei Patienten mit Knochensarkom 7,39 Monate (Min: 3,71; Max: 11,07 Monate). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 50%, zu

12 Monaten war sie 0%. Ein Patient (50%) wies ein CR auf mit einer medianen DOR von 9,49 Monaten und ein Patient (50%) eine Stable Disease als BOR. Die DCR lag bei Patienten mit Knochensarkom bei 100% (95%-KI: 16%; 100%).

Gallengangskarzinom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wiesen zwei Patienten ein Gallengangskarzinom auf. Das mediane OS wurde bei Patienten mit Gallengangskarzinom noch nicht erreicht (Min: 1,84; Max: 28,55+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 50%. Die ORR betrug 0%. Das mediane PFS wurde nicht erreicht (Min: 1,84; Max: 13,67+ Monate). Die PFS-Rate zu 6 und 12 Monaten betrug jeweils 50%. Ein Patient (50%) wies eine Stable Disease als BOR auf, der andere Patient war nicht auswertbar. Die DCR lag bei Patienten mit Gallengangskarzinom bei 50% (95%-KI: 1%; 99%).

Appendixkarzinom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein Appendixkarzinom auf. Das mediane OS wurde bei dem Patienten mit Appendixkarzinom noch nicht erreicht (7,66+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten betrug 100%. Der Patient wies eine Stable Disease als BOR auf. Die DCR lag bei 0%, ebenso wie die ORR. Das PFS betrug bei diesem Patienten 3,48 Monate.

Mammakarzinom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein Mammakarzinom auf. Das mediane OS wurde bei dem Patienten mit Mammakarzinom noch nicht erreicht (0,95+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten war nicht berechenbar. Der Patient wies eine PD auf, die DCR betrug 0%, ebenso wie die ORR. Das PFS betrug bei diesem Patienten 0,95 Monate.

Kongenitales mesoblastisches Nephrom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein kongenitales mesoblastisches Nephrom auf. Das mediane OS wurde bei dem Patienten mit kongenitalem mesoblastischen Nephrom noch nicht erreicht (12,45+ Monate). Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Die ORR betrug 100% (95%-KI: 3%; 100%). Die DOR wurde noch nicht erreicht, beträgt aber mindestens 9,79 Monate. Das PFS wurde nicht erreicht, beträgt aber mindestens 11,50 Monate. Der Patient wies ein PR als BOR auf, die DCR lag damit bei 100% (95%-KI: 3%; 100%).

Pankreaskarzinom

In der ePAS2-Auswertungspopulation wies ein Patient ein Pankreaskarzinom auf. Das mediane OS betrug bei dem Patienten mit Pankreaskarzinom 14,13 Monate. Die OS-Rate zu 6 Monaten und zu 12 Monaten lag bei 100%. Der Patient wies eine Stable Disease als BOR auf. Die ORR betrug 0%, die DCR lag bei 100% (95%-KI: 3%; 100%). Das PFS betrug 7,20 Monate.

Primäre ZNS-Tumore

Die Patienten mit primärem ZNS-Tumor wurden nicht in der ePAS2-Auswertungspopulation sondern in der SAS3-Auswertungspopulation ausgewertet. Es liegen Ergebnisse zu zwei Datenschnitten am 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019 vor. Die mediane Dauer des OS wurde zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 noch nicht erreicht, die minimale Dauer betrug 0,03+ Monate, die maximale Dauer 9,2+ Monate. Das mediane PFS betrug zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 6,3 Monate (95%-KI: 2,8 Monate; NE). Die PFS-Rate zu 6 Monaten betrug 71% (95%-KI: 38%; 100%). Die ORR, lag für Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 bei 11% (95%-KI: 0%; 48%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die ORR auf 36% (95%-KI: 13%; 65%). Für den Endpunkt TTR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Für den Patienten mit primärem ZNS-Tumor, der ein Ansprechen unter Larotrectinib erreichte, lag die mediane TTR bei 1,68 Monaten. Die mediane DOR wurde zu keinem der beiden Datenschnitte erreicht.

Gemäß Einschätzung des Prüfarztes wies zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 ein Patient (11%) mit primärem ZNS-Tumor ein PR auf, sieben Patienten (78%) wiesen eine Stable Disease auf und für einen Patienten (11%) war das beste Ansprechen nicht auswertbar. Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 wiesen zwei Patienten (11%) ein CR als bestes Ansprechen auf, wobei die Bestätigung des Ansprechens noch ausstand. Drei Patienten (17%) wiesen ein bestätigtes PR auf, neun Patienten (50%) wiesen eine Stable Disease auf. Bei vier Patienten (22%) war das BOR nicht auswertbar, da die Patienten weiterhin in der Studie waren und noch keine Krankheitsbewertung nach Baseline durchgeführt wurde. Für den Endpunkt TTBR lagen die Ergebnisse für Patienten mit primären ZNS-Tumoren nur für den Datenschnitt am 30. Juli 2018 vor. Zu diesem Zeitpunkt wies der Patient mit primärem ZNS-Tumor und PR als bestes Ansprechen eine TTBR von 1,68 Monaten auf. Die DCR lag für Patienten mit primärem ZNS-Tumor zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 bei 67% (95%-KI: 30%; 93%). Zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 erhöhte sich die DCR auf 79% (95%-KI: 36%; 83%).

Zum Datenschnitt am 30. Juli 2018 wiesen 56% der Patienten in der SAS3-Auswertungspopulation mindestens ein therapiebezogenes UE auf, doch lediglich bei 11% der Patienten handelte es sich um therapiebezogenes UE vom maximalen CTCAE-Grad 3-4. SUE traten bei 33% der Patienten auf. Kein unerwünschtes Ereignis führte zum Abbruch der Behandlung. Es traten in der SAS3-Auswertungspopulation keine UE vom maximalen CTCAE-Grad 5 auf.

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.

In Ermangelung an RCT erfolgt die Nutzenbewertung auf Grundlage dreier einarmiger klinischer Studien, die noch aktiv sind: Eine Phase-I-Studie an erwachsenen Patienten (LOXO-TRK-14001, NCT02122913), eine Phase-II-Studie sowohl an erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten (LOXO-TRK-15002 [NAVIGATE]) und eine Phase-I/II-Studie an pädiatrischen Patienten (LOXO-TRK-15003 [SCOUT]), wobei nur die LOXO-TRK-15002 und die LOXO-TRK-15003 noch weitere Patienten einschließen. Gemäß § 11 des 2. Kapitels der VerFO des G-BA entsprechen nicht-vergleichende Studien der Evidenzstufe IV (17). Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Jedoch müssen in diesem Fall bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise die folgenden Besonderheiten des Anwendungsgebiets von Larotrectinib einbezogen werden:

- Larotrectinib ist der erste in Deutschland zugelassene **Wirkstoff zur tumoragnostischen Behandlung**, d. h. Larotrectinib kann unabhängig von der Tumorlokalisation und -histologie angewendet werden, wenn die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt werden. Die Anwendung von Larotrectinib betrifft eine Krankheitssituation, bei der keine zufriedenstellende Therapie verfügbar ist, d. h. bei der also kein positives Nutzen-Risikoprofil für den Patienten erwartet werden kann, oder Patienten, bei denen eine potentiell kurative Therapie nur auf Kosten einer umfangreichen Operation möglich ist, die wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führen würde. Dies ist eine Patientenpopulation mit einem **besonders hohen medizinischen Bedarf** (65).
- Die EMA konnte, trotz der Seltenheit von TRK-Fusionskrebs und des hohen therapeutischen Bedarfs, **keine ODD** für Larotrectinib vergeben, obwohl einige der Tumorhistologien, die im Anwendungsgebiet von Larotrectinib enthalten sind, vom COMP als ODD ausgewiesen wurden (z. B. Weichteilsarkome [inkl. den Subtypen, wie z. B. IFS und GIST], Speicheldrüsenkarzinome, Schilddrüsenkarzinom und Gliome) (4-7). Für die EMA waren **technische bzw. rechtliche Kriterien** bindend und daher ausschlaggebend für die Entscheidung.
- Die **Zulassung von Larotrectinib** erfolgte sowohl in den USA seitens der FDA als auch in Europa seitens der EMA auf Basis der **gepoolten Evidenz** aus den durchgeführten einarmigen Phase-I- und Phase-II-Studien: LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. Ein **Basket-Studien Design** wurden von beiden Zulassungsbehörden für das zugelassene Anwendungsgebiet, insbesondere für die bestehende Therapiesituation der Patienten („keine zufriedenstellende Therapieoptionen“) und den gezeigten außergewöhnlichen („outstanding“) tumorübergreifenden Wirksamkeitsdaten, als adäquat betrachtet. Die EMA führt aus, dass aufgrund der Seltenheit von *NTRK*-Genfusionen bei häufigen Krebserkrankungen und der Häufigkeit von *NTRK*-Genfusionen bei seltenen Krebserkrankungen das vorliegende Entwicklungsprogramm zu Larotrectinib ohne spezifische Studien in bestimmten Histologien als akzeptabel anzusehen ist (65).

- Die **Durchführung von RCT** ist im Anwendungsgebiet aufgrund der Seltenheit der *NTRK*-Genfusion, verteilt über eine Vielzahl an Tumorentitäten, der bestehenden Therapiesituation der Patienten in Verbindung mit den sich bereits früh abzeichnenden außergewöhnlichen Wirksamkeits- und guten Verträglichkeitsdaten – auch unter ethischen Gesichtspunkten – **nicht realisierbar**. Aufgrund der Seltenheit der *NTRK*-Genfusionen würden sich RCT durch die aufwändige Screening-Phase über einen sehr langen Zeitraum erstrecken. Ergebnisse für den Endpunkt OS würden erst nach vielen Jahren vorliegen. Aufgrund der in der frühen Entwicklungsphase beobachteten hohen Ansprechraten für Larotrectinib wäre zudem a) die Equipoise als ethische Voraussetzung für die Durchführung einer RCT nicht erfüllt, bzw. b) das Studiendesign muss ein Cross-over gewähren, was wiederum nach sich zieht, dass das OS (als der zentrale Endpunkt in der Nutzenbewertung) nicht verzerrungsfrei zu bewerten ist. Darüber hinaus mögen nur wenige Patienten in der bisher untersuchten und zugelassenen Therapiesituation bereit sein, sich in einer kontrollierten Studie mit Placebo oder Standardtherapie behandeln zu lassen, wenn frühe Studien bereits solche außergewöhnlich hohen Ansprechraten einer neuen Behandlungsoption gezeigt haben. Aufgrund der genannten Gründe sieht die FDA die Durchführung einer RCT für einen Nachweis, dass die Behandlung mit Larotrectinib zu einer Verlängerung des OS bei Patienten mit einem TRK-Fusionskrebs führt, als **nicht realisierbar („feasible“)** bzw. **angemessen („appropriate“)** an (12).

Die in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkte stellen etablierte Endpunkte in onkologischen Studien dar. Das Tumoransprechen ist ein gängiger primärer Endpunkt von Basket-Studien und wurde standardisiert erhoben gemäß RECIST- bzw. RANO-Kriterien. Die Bewertung des Tumoransprechens sowie weiterer Endpunkte, wie die TTR und die DOR, erfolgte zudem unabhängig durch ein IRC. Der Endpunkt OS zählt zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, die verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden können. Auch das PFS ist ein etablierter Endpunkt in onkologischen Studien. Für Patienten im Anwendungsgebiet, welche gemäß Zulassung als austherapiert gelten bzw. für die alle zufriedenstellenden Therapieoptionen ausgeschöpft wurden, erschwert ein Progress den weiteren Verlauf der Antitumorthherapie deutlich. Diese Angst vor der Krankheitsprogression, kann sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Die in diesem Nutzendossier dargestellten PRO zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik sind patientenrelevante krankheitsspezifische und generische Patientenfragebögen. Aufgrund der fehlenden Verblindung und dem Vorliegen fehlender Werte bei den PRO kann ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Dennoch wurden die PRO ergänzend zu den anderen Endpunkten dargestellt, um die Perspektive und Meinung des Patienten über den Effekt und die Wirksamkeit der Behandlung mit Larotrectinib zu erfassen. Die unter Larotrectinib auftretenden Inzidenzen an UE sind aufgrund des fehlenden Kontrollarms nicht abschließend zu interpretieren. Die Erfassung der UE erfolgte im Rahmen der drei klinischen Studien jedoch standardisiert nach den Vorgaben der GCP. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA, die Einstufung des Schweregrads der UE erfolgte standardisiert gemäß CTCAE-Kriterien.

Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung, der Besonderheiten des Anwendungsgebietes, insbesondere der bestehenden Therapiesituation der Patienten und der damit verbundene hohe medizinische Bedarf, der unzufriedenstellenden Wirksamkeit unspezifisch wirkender onkologischer Arzneimittel und der außergewöhnlichen Wirksamkeitsergebnisse von Larotrectinib, stellt die im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz aus Sicht von BAYER die zugleich best-mögliche verfügbare und für die Herleitung des Zusatznutzens ausreichende Evidenz dar.

Insgesamt ist die vorliegende Datenbasis aus Sicht von BAYER geeignet, einen Zusatznutzen der Aussagesicherheit „Anhaltspunkt“ für Larotrectinib in der vorliegenden Indikation 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.

Larotrectinib ist das erste in Europa zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit soliden Tumoren mit einer *NTRK*-Genfusion. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine besondere, neuartige bzw. bislang einzigartige Indikation in der onkologischen Arzneimitteltherapie. Die Indikation stellt nicht auf einzelne Tumorerkrankungen ab, sondern umfasst sämtliche soliden Tumore, sofern eine *NTRK*-Genfusion als primäre Determinante der Anwendungsvoraussetzung vorliegt.

Die Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung, des hohen medizinischen Bedarfs sowie der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse alternativer Therapien anhand der Zulassungsstudien. Dies stellt die best-verfügbare Evidenz dar.

Basis der Nutzenbewertung von Larotrectinib bilden die gepoolten Daten aus drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien an erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren: LOXO-TRK-14001 (Phase-I-Studie), LOXO-TRK-15002 (Phase-II-Basketstudie, Patienten ≥ 12 Jahren), LOXO-TRK-15003 (Phase-I/II, pädiatrische Patienten) zum Datenschnitt vom 30. Juli 2018 (ePAS2).¹³

Zu diesem Zeitpunkt umfasste die Wirksamkeitsanalyse 93 *NTRK*-positive Patienten (exklusive Patienten mit einem nicht im ZNS liegenden Primärtumor, N=9) mit 14 verschiedenen Primärdiagnosen, davon 28 Kinder. Aufgrund unterschiedlicher Bewertungskriterien hinsichtlich des Tumoransprechens werden Patienten mit einem im ZNS liegenden Primärtumor (N=9) gesondert dargestellt. Sicherheitsanalysen umfassten zusätzlich alle untersuchten Patienten mit *NTRK*-Fusion (N=137) und alle mit Larotrectinib behandelten Patienten (N=208). Ergebnisse für die Studienpopulation (N=159 für die Wirksamkeitsanalyse; N=260 für die Sicherheitsanalyse) zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 (Prüfarztbeurteilung anhand der RECIST v1.1-Kriterien) werden, sofern sie bereits verfügbar waren, supportiv herangezogen. Im Folgenden wird der Zusatznutzen pro Endpunktkategorie begründet.

Mortalität

Die Verlängerung des OS ist ein wichtiges Ziel onkologischer Behandlungen, durch welches die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels klar belegt werden kann.

Zum Zeitpunkt der Interimsauswertung des OS (30. Juli 2018) lebten noch 79 Patienten (85%) der ePAS2-Auswertungspopulation; das mediane OS wurde bei einer Dauer des Follow-up von 16,7 Monaten bisher nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug 88% (95%-KI: 81%; 95%). Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug das mediane OS 44,4 Monate (36,5; NE). Alle Patienten der SAS3-Auswertungspopulation (Patienten mit primären ZNS-Tumoren) lebten noch bei einer medianen Dauer des Follow-up von 4,6 Monaten.

¹³ Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand der RECIST-Kriterien v1.1. und einem nicht im ZNS liegenden Primärtumor.

In Anbetracht des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (lokal fortgeschrittene bzw. metastasierende Erkrankungen) und der bestehenden Therapiesituation („keine zufriedenstellende Therapieoptionen verfügbar“) sind die bislang beobachteten Überlebensraten außergewöhnlich und in diesem Ausmaß nicht zu erwarten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlangsamung oder gar Verhinderung der Krankheitsprogression ist ein gängiges Ziel onkologischer Behandlungen, durch welches sich a) das OS ggf. verlängern; und b) eine mögliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik hinauszögern lässt. Eine Progression der Grunderkrankung bewirkt i. d. R. auch ein Absetzen der bisherigen Therapie und den Wechsel auf eine neue Therapie mit ggf. verändertem Nebenwirkungsprofil. Dies kann sich auf den Allgemein- und Leistungszustand der Patienten weiter negativ auswirken und die Lebensqualität verringern, vor allem dann, wenn sich das kumulative Toxizitätsrisiko aufgrund mehrerer durchlaufener Therapielinien erhöht.

In der ePAS2-Auswertungspopulation betrug das mediane PFS gemäß IRC-Einschätzung 27,4 Monate (95%-KI: 13,8 Monate; NE). Nach 6 Monaten lebten noch 77% (95%-KI: 68%; 86%) der Patienten ohne dokumentierte Progression; nach 12 Monaten waren es noch 64% (95% KI: 53%; 75%) der Patienten. Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug das mediane PFS gemäß Einschätzung des Prüfarztes 28,3 Monate (95%-KI: 22,1 Monate; NE). Für Patienten mit primären ZNS-Tumoren (SAS3-Auswertungspopulation) lag eine Einschätzung des Prüfarztes vor: Das mediane PFS lag bei 6,3 Monaten (95%-KI: 2,8 Monate; NE). Nach 6 Monaten lebten noch 71% (95%-KI: 38%; 100%) der Patienten ohne dokumentierte Progression.

Die Verlängerung des PFS im Vergleich zur Vortherapie, ausgedrückt durch einen GMI $\geq 1,33$, konnte auf Patientenebene im Rahmen eines intraindividuellen Vergleichs verdeutlicht werden. Die patientenindividuelle Vortherapie kann hierbei nach Einschätzung des behandelnden Arztes als die für die Therapiesituation des einzelnen Patienten am besten geeignete Vergleichstherapie angesehen werden. Gemäß Einschätzung des IRC war das PFS unter der zielgerichteten Behandlung mit Larotrectinib im Mittel ca. sechsmal länger als die TTP unter der Vortherapie. Das mediane PFS war ca. dreimal länger als die TTP unter der Vortherapie. Rund zwei Drittel der Patienten wiesen einen GMI von $\geq 1,33$ auf, was als eine Verlängerung des PFS um den Faktor 1,33 durch die Behandlung mit Larotrectinib im Vergleich zur Vortherapie bedeutet und Ausdruck der guten Wirksamkeit von Larotrectinib ist. Bei 60% aller Patienten hat sich die Zeit des PFS verglichen zur letzten systemischen Vortherapie mindestens verdoppelt, bei 30% aller Patienten war sie sogar mindestens fünffach so groß. Hierbei gilt es zudem zu berücksichtigen, dass die PFS-Ergebnisse unter Behandlung mit Larotrectinib bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung aufgrund andauernder Therapie zensiert wurden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich die Ergebnisse im weiteren Zeitverlauf noch verbessern werden.

Ansprechen auf die Therapie

Das Ansprechen der Patienten auf die Therapie ist in der vorliegenden Behandlungssituation, in der keine zufriedenstellende Therapie mehr verfügbar ist, von großer Relevanz, da mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Als Ansprechen auf die Therapie wird eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 30% bewertet. Fallstudien zu Larotrectinib zeigen, dass dies zumeist auch mit einer spürbaren Verbesserung der Krankheitssymptomatik einhergeht (35, 37, 40, 41, 76, 82, 83). Zudem konnte durch den Einsatz von Larotrectinib die Tumormasse soweit reduziert werden, dass chirurgische Resektionen von zuvor als inoperabel eingestuften Tumore ermöglicht wurden und in Extremfällen eine Amputation betroffener Gliedmaßen vermieden werden (32, 76, 77). Dies ist von besonderer Bedeutung bei pädiatrischen Erkrankungsbildern wie dem IFS, welches zu den Tumorentitäten mit einer hohen Inzidenz an *NTRK*-Genfusionen zählt (11). Heutzutage benötigen immer noch drei von 50 IFS-Patienten einen solchen schwerwiegenden Eingriff (88). Im Anwendungsgebiet von Larotrectinib ist jedoch von einem deutlich höheren Anteil auszugehen, da keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr vorliegen.

Die Patientenrelevanz des Therapieansprechens wird im Anwendungsgebiet von Larotrectinib durch einige in diesem Dossier dargestellte Fallstudien eindrucksvoll gezeigt:

So konnte z. B. bei einer Patientin mit metastasierendem NSCLC (Adenokarzinom mit *IRF2BP2-NTRK1*-Genfusion) im Stadium IV nach bereits 56 Tagen Behandlung mit Larotrectinib sowohl der Primärtumor als auch die Lymphknotenmetastasen im Nackenbereich, den Achselhöhlen und der rechte interne Lymphknoten der Brust komplett eliminiert werden (CR), bei gleichzeitig vollständigem Rückgang aller Krankheitssymptome. Zuvor hatte die Patientin bei der NSCLC-Therapie kein Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Cisplatin+Pemetrexed+Docetaxel gezeigt. Zum Zeitpunkt der Publikation der Fallstudie erhielt die Patientin weiterhin eine Therapie mit Larotrectinib und konnte ihr CR bereits >20 Monate halten (siehe Fallbeispiel „NSCLC (Adenokarzinom, *IRF2BP2-NTRK1*-Genfusion)“).

In einem weiteren Beispiel konnte einer zwei Jahre alten Patientin, die an einem IFS im Weichgewebe hinter dem Knie erkrankt war, eine Beinamputation dank der Behandlung mit Larotrectinib erspart bleiben. Die Patientin hatte bereits zwei Zyklen einer Chemotherapie mit Vincristin+Actinomycin+Cyclophosphamid erhalten, allerdings erlitt sie einen Progress. Eine Beinamputation war laut behandelndem Arzt die einzige verbleibende Therapieoption. Nach Initiierung der Larotrectinib-Behandlung erzielte die Patientin nach 4 Zyklen jedoch ein PR mit 52%iger Reduktion der Tumormasse, die eine Resektion mit kompletten Funktionserhalt (R0-Resektion) ermöglichte. Zum Zeitpunkt der Publikation der Daten war die Patientin seit mehr als 15 Monaten nach der Resektion krankheitsfrei (siehe Fallbeispiel „Infantiles Fibrosarkom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion; Fall 1)“).

In der ePAS2-Auswertungspopulation lag die **ORR**, definiert als CR, PR oder sCR, gemäß IRC-Einschätzung bei 72% (95%-KI: 62%; 81%). Die Daten des ESMO 2019-Datenschnitts stützen dieses Ergebnis. Hier betrug die ORR gemäß Prüfarzteinschätzung 79% (95%-KI: 72%; 85%). Bei Patienten mit primären ZNS-Tumoren (SAS3-Auswertungspopulation) lag die ORR

basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes bei 36% (95%-KI: 13%; 65%). Die mediane Reduktion der Tumormasse betrug dabei 66%. Dies ist eine klinisch bedeutsame Verbesserung, die mit einer deutlichen Linderung der Krankheitssymptomatik einhergeht und über das hinausgeht, was üblicherweise bei anderen Krebsmedikamenten gesehen wird (89). Der positiven Einfluss des Ansprechens auf die Linderung der Krankheitssymptomatik wurde in mehreren Fallstudien gezeigt (35, 37, 40, 41, 76, 82, 83).

Bemerkenswert ist, dass die hohen Ansprechraten unter Larotrectinib unabhängig von der Anzahl der Vortherapien bestanden.

Für insgesamt 85 Patienten lag eine zusätzliche molekulare Tumorcharakterisierung vor. Dabei zeigte sich bei 48 Patienten mit zusätzlichen Genaberrationen ein numerischer Unterschied in der ORR; diese lag bei 58,3%. Die restlichen 37 Patienten ohne zusätzliche Aberrationen wiesen eine ORR von 84% auf. Die Ansprechrate blieb jedoch für beide Patientengruppen hoch. Darüber hinaus konnte keine Assoziation mit einem bestimmten onkogenen Treiber oder Tumorart und dem klinischen Ansprechen bei Patienten festgestellt werden.

Als **BOR** lag gemäß IRC-Einschätzung bei 16% der Patienten der ePAS2-Auswertungspopulation ein CR vor; bei 1% der Patienten ein sCR; bei 55% der Patienten ein PR, und bei 15% der Patienten eine Stable Disease. Eine PD wurde bei 10% der Patienten festgestellt. Die verbleibenden Patienten war (noch) nicht auswertbar. Die Prüfarzteinschätzung zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 stützt diese Ergebnisse (CR/sCR: 15%; PR: 61%; SD: 12%; PD: 6%). Für die SAS3-Auswertungspopulation lag gemäß Prüfarzteinschätzung bei 11% der Patienten ein CR vor, bei 17% ein PR, und bei 50% eine Stable Disease.

Bei Patienten, bei denen eine PD festgestellt wurde, konnte dies zum Teil auf gleichzeitig bestehende andere bekannte Treibermutationen oder auf eine nachgewiesene Entstehung von Resistenzmutationen gegenüber der Larotrectinib-Wirkung zurückgeführt werden.

Es lässt sich festhalten, dass ein außergewöhnlich hoher Anteil **der Patienten auf die Behandlung mit Larotrectinib anspricht**. Für die **zum Teil als austherapiert geltenden Patienten bzw. Patienten ohne zufriedenstellende Therapieoption** ist ein Ansprechen auf die Therapie, nachdem vorherige Behandlungen gescheitert sind, außergewöhnlich und patientenrelevant, da das Ansprechen mit einer signifikanten und klinisch relevanten **Reduktion der Tumormasse** sowie nachweislich mit einem **Rückgang der Krankheitssymptomatik** einherging. Die gezeigten Ergebnisse wären in diesem Ausmaß bei Anwendung nicht zufriedenstellender Therapieoptionen nicht zu erwarten gewesen.

Die besten Aussichten für einen Therapieerfolg liefert ein rasches und langanhaltendes Ansprechen. Deswegen kommt der TTR und auch der DOR eine besondere Bedeutung zu. Ein rasches Ansprechen geht mit einem schnellen Einsetzen des Therapieeffekts einher – hier gemessen durch die Reduktion der Tumormasse bzw. eine Verlangsamung des Tumorwachstums – und bedingt somit eine schnellere Verbesserung krankheitsassoziiertes Symptome. Ein langanhaltendes Ansprechen vermindert ggf. die Wahrscheinlichkeit eines

Krankheitsprogresses und erhöht die Chance auf weitere potentiell verfügbare zukünftige Therapieoptionen. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren kann ein lang anhaltendes Ansprechen zu einer Reduktion des Risikos für die Entstehung von Metastasen beitragen bzw. die Zeit bis zur Metastasierung verlängern, während bei Patienten mit bereits metastasierten Tumoren eine weitere Ausbreitung von Krebszellen ggf. verhindert werden kann.

Auch diese Argumentation kann mit den dargestellten Fallbeispielen verdeutlicht werden: Eine Patientin mit sekretorischem Mammakarzinom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion) im Stadium IV und Metastasen in der Lunge, der Wirbelsäule und den Knochen klagte über Dyspnoe, die sich innerhalb von Tagen nach Initiierung der Larotrectinib-Behandlung besserte und es konnte die Menge an benötigtem Sauerstoff für die Beatmungshilfe reduziert werden. Nach 6 Wochen Behandlung konnte die Beatmung abgesetzt werden, da nur noch eine leichte Belastungsdyspnoe mit weitgehender Rückbildung der Hals-, Achsel-, und Mediastinallymphadenopathie vorlag. Zum Berichtszeitpunkt wurde die Behandlung mit Larotrectinib bei einer DOR von bereits 6 Monaten fortgesetzt (siehe Fallbeispiel „Sekretorisches Mammakarzinom (*ETV6-NTRK3*-Genfusion)“).

Die **TTR** betrug bei den Respondern im Median 1,81 Monate gemäß IRC- und auch Prüfarzteinschätzung. Gemäß IRC-Einschätzung wiesen mehr als drei Viertel der Patienten (82%) eine TTR von <2 Monaten auf. Weitere 10% der Patienten erreichten ein Ansprechen in >2-4 Monaten. Die verbleibenden Patienten hatten eine längere TTR. Die **TTBR** betrug gemäß Einschätzung des IRC und des Prüfarztes im Median 1,84 Monate, und für 73% der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation ≤ 2 Monate.

Die **DOR** wurde im Median sowohl für die IRC- als auch Prüfarzteinschätzung in der ePAS2-Auswertungspopulation noch nicht erreicht. In dieser zeigten 75% (95%-KI: 63%; 87%) der Patienten ein Ansprechen von mehr als 12 Monaten. Zum Datenschnitt vom 19. Februar 2019 betrug die mediane DOR 35,2 Monate (95%-KI: 22,8; NE).

Die **DCR**, definiert als den Anteil an Patienten mit CR, PR, oder Stable Disease von mindestens 16 Wochen, lag in der ePAS2-Auswertungspopulation gemäß Einschätzung des Prüfarztes bei 85% (95%-KI: 76%; 92%). In der SAS3-Auswertungspopulation (primäre ZNS-Tumoren) wurde zum Datenschnitt am 19. Februar 2019 eine ähnliche Rate von 79% (95%-KI: 36%; 83%) erreicht.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass **die meisten Patienten schnell auf die Behandlung mit Larotrectinib ansprechen**. Zeitgleich wird das für den jeweiligen Patienten **beste Ansprechen meist rasch erreicht und über einen sehr langen Zeitraum gehalten**. Das Ansprechen auf die Therapie konnte zur **Rückbildung der Krankheitssymptomatik** beitragen und **verlangsamte oder senkte** potentiell **das Risiko für einen weiteren Progress** der Erkrankung.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Acht der 93 Patienten aus der ePAS2-Auswertungspopulation wurden im Rahmen der Studie LOXO-TRK-14001 behandelt, in der keine PRO-Daten erhoben wurden. Alle restlichen

79 Patienten (50 Erwachsene, 17 Kinder und 12 Kleinkinder) der Studien LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurden in die Analyse der PRO eingeschlossen. Für Erwachsene Patienten wurden der EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-5L VAS herangezogen; für Kinder wurden der PedsQL und FACES herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes wiesen 70% der Patienten mindestens einen post-Baseline-Wert auf, der höher war als der Baseline-Wert. Bei Betrachtung der besten absoluten Veränderung von Baseline wiesen 60% der Patienten mit Baseline- und mindestens einem Postbaseline-Wert eine Verbesserung um die MID von 10 Punkten auf.

Vierzehn (41%) der 34 Patienten mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes des EORTC QLQ-C30 auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes betrug 22,1 Monate. Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,9 und 14,8 Monaten. Die mediane Dauer der Verbesserung wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten, die mediane Dauer wurde noch nicht erreicht. Bis einschließlich Zyklus 16 zeigten alle Symptome im Mittel Verbesserungen oder nur geringe Verschlechterungen. Da die Symptomskala des EORTC QLQ-C30 patientenrelevante Komponenten beinhaltet (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Auswirkungen der Erkrankung) ist eine Verbesserung bzw. keine Verschlechterung als positiver Aspekt der Larotrectinib-Behandlung aufzufassen.

EQ-5D-5L

Hinsichtlich der EQ-5D-5L VAS wiesen 73% der Patienten mindestens einen Postbaseline-Wert auf, der höher war als der Baseline-Wert. 60% der Patienten mit Baseline- und mindestens einem Postbaseline-Wert wiesen eine Verbesserung um die MID von 10 Punkten auf, bei Betrachtung der besten absoluten Veränderung von Baseline.

Achtzehn (51,4%) der 35 Patienten mit einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen durch die EQ-5D-5L VAS auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung der EQ-5D-5L VAS betrug 7,4 Monate. Bei 11 der 18 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an. Die Dauer der Verbesserung lag zwischen 1,8 und 14,8 Monaten. Neun (25,7%) der 35 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung auf, die mediane Zeit wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur relevanten anhaltenden Verschlechterung lag zwischen 1,8 und 27,6 Monaten. Es lässt sich festhalten, dass ein positiver Trend der Larotrectinib-Behandlung in Bezug auf den Gesundheitszustand beschrieben werden kann.

PedsQL

Beim PedsQL wiesen 88% der Patienten mindestens einen Postbaseline-Wert auf, der größer war als der Baseline-Wert. 76% der Patienten mit Baseline- und mindestens einem

Postbaseline-Wert wiesen eine Verbesserung um die MID von 4,5 Punkten auf, bei Betrachtung der besten absoluten Veränderung von Baseline.

Elf (64,7%) der 17 Patienten mit einem Alter ≥ 2 Jahre, einer Baseline-Messung und mindestens zwei Messungen nach Baseline wiesen eine anhaltende Verbesserung des PedsQL Gesamtscores auf. Die mediane Zeit bis zu einer relevanten anhaltenden Verbesserung des PedsQL Gesamtscores betrug 3,9 Monate. Bei acht der 11 Patienten mit andauernder Verbesserung hielt die Verbesserung bis zum Beobachtungsende an. Die Dauer der anhaltenden Verbesserung lag zwischen 1,1 und 15,8 Monaten. Drei (17,6%) der 17 Patienten wiesen eine anhaltende Verschlechterung im PedsQL Gesamtscore auf. Die Zeit bis zur relevanten Verschlechterung lag zwischen 1,6 und 21,4 Monaten, die mediane Zeit war noch nicht erreicht. Bei Patienten unter 2 Jahren lagen die Ausgangswerte des PedsQL Gesamtscores und der Funktionen zu Baseline im Mittel zwischen 73,7 und 94,9 Punkten. Sowohl beim Gesamtscore als auch bei den einzelnen Funktionen und Unterscores entsprach die beste Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline einer Verbesserung. Es lässt sich festhalten dass ein positiver Trend der Larotrectinib-Behandlung in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beschrieben werden kann.

FACES

Die neun Patienten mit Ausgangswert hatten einen MW (SD) von 0,7 (2,0) und einen Interquartilsabstand von 0. Dies bedeutet, dass mindestens sieben der neun Kinder zu Baseline keine Schmerzen aufwiesen. Die durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline betrug zu allen Zyklen weniger als einen Punkt, mit Ausnahme dreier Visiten und der letzten Visite. Es lässt sich festhalten, dass die FACES-Scores relativ wenig im Vergleich zum Ausgangswert variieren. Die Schmerzen unter einer Larotrectinib-Behandlung haben sich im Vergleich zu Baseline bei Kindern ≥ 3 Jahren nicht wesentlich geändert.

Unerwünschte Ereignisse

Neben der Wirksamkeit ist auch die Verträglichkeit eines neuen Arzneimittels von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Behandlung. Das vorliegende Anwendungsgebiet charakterisiert sich dadurch, dass die Patienten, z. T. sogar mehrfach, vorthera piert sind und alle Standardtherapien bereits ausgeschöpft wurden bzw. keine zufriedenstellenden Ergebnisse aufgrund individueller Nutzen-Risiko-Abwägungen erwarten lassen. Mit zunehmender Anzahl an durchlaufenen Therapien erhöht sich für die Patienten i. d. R. das Toxizitätsrisiko. So kann sich z. B. das Nebenwirkungsprofil mehrerer Chemotherapielinien negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken: Die Exposition gegenüber mehreren Chemotherapeutika in verschiedenen Therapielinien kann das Risiko für das kumulative Auftreten von UE erhöhen, mit dem Ergebnis, dass die Patienten ggf. nicht gewillt oder im Stande sind, diese Nebenwirkungen zu tolerieren und die weitere Fortführung einer Antitumortherapie nicht mehr oder nur bedingt möglich ist (90). Patienten im Anwendungsgebiet von Larotrectinib haben somit einen hohen Bedarf an verträglichen Therapien, die den Erhalt oder gar eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen.

Ein Großteil der Patienten in der ePAS2-Auswertungspopulation wies mindestens ein UE während der Behandlung mit Larotrectinib auf (99%), wobei bei 87% der Patienten mindestens ein therapiebezogenes UE auftrat. UE vom CTCAE-Grad 3-4 wiesen 55% der Patienten auf, therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4 wiesen 13% der Patienten auf. SUE traten bei einem Drittel der Patienten auf (33%), therapiebezogene SUE traten bei nur 5% der Patienten auf. UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten, traten ebenfalls bei 5% der Patienten auf; davon wurde nur ein Ereignis als therapiebezogen eingestuft. Insgesamt traten in vier Patienten UE vom CTCAE-Grad 5 (4%) auf (zwei Patienten hatten eine Progression der Erkrankung, ein Patient eine Darmperforation und ein Patient eine Dünndarmobstruktion). Die Ergebnisse der ePAS2-Auswertungspopulation stimmen weitreichend mit denen der Overall-Safety-Population überein und zeigen, dass der Anteil an therapiebezogenen schweren UE und SUE gering ist.

Die häufigsten **UE (Inzidenz von >20%)**, die in der ePAS2-Auswertungspopulation unabhängig vom Schweregrad identifiziert wurden, waren Fatigue (40%), ALT erhöht (38%), Husten (35%), AST erhöht (34%), Obstipation (32%), Schwindelgefühl (31%), Übelkeit (31%), Diarrhö (31%), Anämie (30%), Erbrechen (27%) und Fieber (23%). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie Fatigue, Schwindelgefühl, Husten und erhöhte ALT- und AST-Werte waren überwiegend vom CTCAE-Grad 1-2.

Zu den häufigsten **schweren UE** vom CTCAE-Grad 3-4 zählten Anämie (10%), erniedrigte Neutrophilenzahl (11%), Hypophosphatämie (5%), erhöhtes Gewicht (6%) und Sepsis (5%). Diese führten jedoch in keinem Fall zum Therapieabbruch. Zu den häufigsten **SUE** zählte wiederum Fieber (5%), welches auch nicht zum Abbruch der Behandlung führte.

UE, die in der ePAS2-Auswertungspopulation **zum Abbruch der Behandlung mit Larotrectinib führten**, umfassten die Progression der Erkrankung, ALT erhöht, AST erhöht, Darmperforation, Ikterus und Dünndarmobstruktion mit jeweils einem Ereignis und betrafen somit 5% der Patienten. In der Overall-Safety-Population führten mehr UE zum Therapieabbruch; allerdings trat jedes der entsprechenden Ereignisse in der Regel auch nur einmalig auf.

Die Ergebnisse unterstreichen die **gute Verträglichkeit von Larotrectinib**. Die meisten UE, die im Zusammenhang mit der Larotrectinib-Behandlung stehen, sind vom CTCAE-Grad 1-2; **13% der therapiebezogenen UE waren schwere UE**. Auch bei den SUE ergibt sich ein ähnliches Bild: **5% aller SUE waren durch den Prüfarzt potentiell auf die Behandlung mit Larotrectinib zurückgeführt worden**. Bis auf 4 Fälle musste die **Behandlung mit Larotrectinib aufgrund von UE nicht dauerhaft beendet werden**. Vor allem unter Berücksichtigung der z. T. mehrfach vortherapierten Patienten bietet Larotrectinib eine gut verträgliche Behandlungsalternative. Die gute Verträglichkeit ist vor allem für schutzbedürftige Patientengruppen, wie z. B. Kindern, von großer Bedeutung.

Die EMA bewertet Larotrectinib entsprechend als verträglich und merkt an, dass auftretende Toxizität durch geeignete Risikominimierungsmaßnahmen als beherrschbar angesehen wird, was durch die niedrige Abbruchrate der Behandlung belegt wird (65).

Tumorart-spezifische Darstellung

Die in den gepoolten Daten gewonnenen Ergebnisse spiegeln sich auch in den Auswertungen für einzelne Tumorentitäten wider. Tumorentitäten mit mindestens 10 Patienten, für die aggregierte Analysen dargestellt wurden, waren Weichteilsarkome, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, und Schilddrüsenkarzinom. Für diese Tumorentitäten ($N \geq 10$) zeigten sich sehr hohe Raten im Gesamtansprechen (70%-92%) sowie jeweils eine sehr lange Ansprechdauer (DOR ≥ 12 Monate: 60%-91%)

Für die vier häufigsten Tumorentitäten (Weichteilsarkom, Speicheldrüsenkarzinom, IFS, Schilddrüsenkarzinom) lag der Anteil an Patienten, die ein schweres UE bzw. SUE entwickelten, bei $\geq 40\%$ bzw. $\geq 20\%$. Wie jedoch die gepoolten Studiendaten zeigen, war nur ein kleiner Teil dieser UE therapiebezogen.

Zu Beginn des Zulassungsverfahrens von Larotrectinib wurden vom COMP für die soliden Tumore Weichteilsarkome (inkl. den Subtypen, wie z. B. infantile Fibrosarkome und gastrointestinale Stromatumore), Speicheldrüsenkarzinome, Schilddrüsenkarzinom und Gliome jeweils eine ODD zuerkannt. Für diese Indikationen sind die grundsätzlichen Kriterien einer ODD unabhängig vom *NTRK*-Genfusionsstatus erfüllt. Für die tumorübergreifende Indikation konnte jedoch gemäß den Richtlinien der Europäischen Kommission zur Vergabe einer ODD (ENTR/6283/00 Rev 04) aus formalen Gründen keine ODD gewährt werden, obwohl TRK-Fusionskrebs eine sehr seltene Krankheit (sogenannte „ultra rare disease“ (2)) ist, die das Prävalenzkriterium der EMA für Orphan-Krankheiten (5 Patienten unter 10.000 Einwohner) bei weitem unterschreitet. Die EMA bestätigte mit der zwischenzeitlichen Ausweisung des ODD auf Tumorentitätsebene den hohen therapeutischen Bedarf für die genannten Tumore. Durch die gezeigten außergewöhnlichen Therapieergebnisse deckt Larotrectinib bei diesen soliden Tumoren daher einen besonderen therapeutischen Bedarf.

Vermeidung von Amputationen bei pädiatrische Patienten mit TRK-Fusionskrebs

In der SCOUT-Studie wurde von den Prüfarzten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei 22 pädiatrischen Patienten angegeben, dass sie neben Amputationen oder entstellenden Operationen keine anderen Heilungsmöglichkeiten haben. Über die jeweilige Beobachtungsdauer hinweg wurde eine Amputation unter Behandlung mit Larotrectinib bei allen 22 Patienten vermieden (86). Die Vermeidung einer Amputation wurde in einer Fallstudie eindrucksvoll dargelegt: Bei einer 2-jährigen Patientin mit infantilen Fibrosarkom war eine Beinamputation nach fehlgeschlagener Standardtherapie die einzige Therapiealternative. Nach vier Behandlungszyklen mit Larotrectinib konnte eine vollständige chirurgische Resektion des Tumors ohne Amputation erreicht werden. Nach der chirurgischen Resektion gab es keinerlei Funktionsverluste bei der jungen Patientin (76).

Schlussfolgerungen und Zusatznutzen in der Gesamtschau

Bei dem Anwendungsgebiet von Larotrectinib handelt es sich um eine besondere und bislang einzigartige Indikation in der onkologischen Arzneimitteltherapie. Die Indikation stellt nicht

auf einzelne Tumorerkrankungen ab, sondern umfasst sämtliche soliden Tumore, sofern eine *NTRK*-Genfusion als primäre Determinante der Anwendungsvoraussetzung vorliegt.

Die Anwendung betrifft eine Krankheitssituation, in der keine zufriedenstellende Therapie mehr verfügbar ist, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann sehr wahrscheinlich nicht mehr günstig oder – insbesondere bei Kindern – nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Amputationen, beeinflusst werden. Es handelt sich daher um eine Zielpopulation mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf.

TRK-Fusionskrebs tritt sehr selten auf (sogenannte „ultra-rare“ disease). Doch trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und obwohl einige der Tumorhistologien vom COMP als ODD ausgewiesen wurden (Weichteilsarkom einschließlich IFS und GIST, Speicheldrüsen- und papilläres Schilddrüsenkarzinom, Gliom), konnte die EMA auf Grund technischer bzw. rechtlicher Kriterien keine ODD für Larotrectinib in der tumorübergreifenden Indikation vergeben.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der gepoolten Evidenz dreier einarmiger klinischer Studien, die auch für die europäische Zulassung herangezogen wurde. Dies stellt die bestverfügbare Evidenz dar. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die in der Nutzenbewertung verwendeten Endpunkte zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen stellen etablierte Endpunkte in onkologischen Studien dar.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung, des hohen medizinischen Bedarfs, der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse alternativer Therapien und der gezeigten außergewöhnlichen Wirksamkeit von Larotrectinib ist die im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz aus Sicht von BAYER für die Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT angemessen.

BAYER leitet für die Aussagesicherheit des Zusatznutzens einen „Anhaltspunkt“ ab.

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Larotrectinib lässt sich festhalten, dass ein außergewöhnlich hoher Anteil der Patienten (72% mit PR oder CR) sehr schnell (Median: 1,81 Monate), deutlich (mediane Tumorreduktion: 66%) und langanhaltend (DOR: Median NE) auf die Therapie mit Larotrectinib ansprach.

Patienten ohne „zufriedenstellende Therapieoption“ gelten überwiegend als austerapiert, d. h. für sie verbleibt keine Therapieoption, die überhaupt noch eine klinisch relevante Wirksamkeit erwarten lässt. In dieser Situation ist daher ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls im Vergleich zur systemischen Vortherapie außergewöhnlich und patientenrelevant.

Aus Patientensicht sind diese Effekte als dramatisch einzuordnen:

- Das mediane Überleben in diesem schwerstkranken Kollektiv wurde erst im letzten Datenschnitt erreicht und beträgt 44,4 Monate.

- Im intraindividuellen Vergleich wurde das PFS bei 30,2% der Patienten um mindestens das Fünffache im Vergleich zur letzten systemischen Vortherapie verlängert ($GMI \geq 5$).
- 16 Patienten, d. h. jeder sechste, erzielten eine Vollremission, darunter sechs Patienten mit mindestens drei systemischen Vortherapien.
- Fallstudien belegen eindrucksvoll die Rückbildung entstellender oder funktionseinschränkender Tumormassen sowie die damit verbundene Verbesserung der Symptomatik.
- 22 pädiatrische Patienten wurden identifiziert, für die beim Einschluss in die Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden Operation bestand. Bei keinem dieser Patienten musste schließlich eine Amputation durchgeführt werden.

In der Erhebung der Lebensqualität und Symptomlast zeigt sich insgesamt eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung über die Zeit, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern.

Die Studiendaten zeigen eine gute Verträglichkeit von Larotrectinib, insbesondere unter Berücksichtigung der z. T. mehrfach vorbehandelten Patienten sowie der besonders vulnerablen Patientengruppe der Kinder.

UE waren mehrheitlich vom CTCAE-Grad 1-2. Nur bei 13% der Patienten traten therapiebezogene UE vom CTCAE-Grad 3-4, auf, nur 5% wiesen therapiebezogene SUE auf.

Die in den Studien gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“ in diesem Ausmaß nicht zu erwarten gewesen.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Larotrectinib in einer für die Patienten nahezu hoffnungslosen Therapiesituation zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insbesondere kommt es bei sehr langem medianen Überleben zu einer deutlichen und langanhaltenden Rückbildung z. T. entstellender oder funktionseinschränkender Tumore und der damit verbundenen Verbesserung der Krankheitssymptomatik, einer klinisch relevanten und anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität sowie zu einer relevanten Vermeidung von radikalen Operationen und Nebenwirkungen.

Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Therapiesituation, des Schweregrads und der Seltenheit der Erkrankung zeigt Larotrectinib auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten im Anwendungsgebiet. Allerdings erlaubt die Studiensituation aufgrund fehlender Vergleichsarme formal keine Quantifizierung. Deswegen leitet BAYER einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Larotrectinib ab, dessen Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt zu werten ist.

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 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion angewendet, <ul style="list-style-type: none"> • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<i>NTRK</i> : Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase	

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.

Adjustierte indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden, da es sich bei den drei relevanten Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 jeweils um einarmige, nicht-vergleichende Studien handelt.

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 bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche zu Larotrectinib wurden keine RCT identifiziert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Larotrectinib dienen daher die Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003, wobei es sich jeweils um einarmige, nicht-vergleichende Studien handelt. Es können daher keine randomisierten und adjustierten-indirekten Vergleiche gegenüber der zVT vorgelegt werden.

Sowohl die Zulassung von Larotrectinib im Rahmen eines Accelerated-Approval-Verfahrens der FDA als auch die europäische Marktzulassung basierten jeweils auf der gepoolten Evidenz, die im Rahmen der einarmigen Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 generiert wurde. Entsprechend werden im vorliegenden Nutzendossier die gepoolten Ergebnisse dieser drei Studien dargestellt. Diese im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz stellt aus Sicht von BAYER die beste verfügbare Evidenz dar. Weitere Erläuterungen zur Vorlage einarmiger Studien können den Abschnitten 4.2.1 und 4.4.1 entnommen werden.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Tabelle 4-156: Liste der eingeschlossenen Studien

Studienbezeichnung	Quellen
LOXO-TRK-14001	Studienbericht (54) Addendum zu Studienbericht (55) Studienprotokoll (62) Statistischer Analyseplan (91) Studienpublikation (33) Studienregistereinträge (44, 45)
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)	Studienbericht (56) Addendum zum Studienbericht (57) Studienprotokoll (63) Statistischer Analyseplan (92) Studienregistereinträge (46-49)
LOXO-TRK-15003 (SCOUT)	Studienbericht (58) Addendum zum Studienbericht (59) Studienprotokoll (64) Statistischer Analyseplan (93) Studienpublikationen (32, 34) Studienregistereinträge (50-53)
Gepoolte Studiendaten LOXO-TRK-14001 LOXO-TRK-15002 LOXO-TRK-15003	Gepoolter statistischer Analyseplan zu Wirksamkeit und Sicherheit (13, 14) Gepoolter Ergebnisbericht zu Wirksamkeit und Sicherheit (60, 61) Gepoolter Ergebnisbericht zu PRO (72) Gepoolte Zusatzanalysen (71) Gepoolte Zusatzanalysen (ESMO 2019-Datenschnitt) (16) Intraindividueller Vergleich (68) Publikation zu den gepoolten Studiendaten (31) Fallstudien (35-43, 74)

4.7 Referenzliste

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

1. BAYER. Fachinformation Vitrakvi®. Stand der Information: September. 2019.
2. Europäische Kommission. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC 2014. Verfügbar unter:

- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. [Zugriff am: 06.08.2019]
3. Europäische Kommission. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another 2014. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/2014-03_guideline_rev4_final.pdf. [Zugriff am: 14.05.2019]
 4. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrrolidine-1-carboxamide hydrogen sulfate for the treatment of soft tissue sarcoma. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1606-public-summary-opinion-orphan-designation-s-n-5-r-2-25-difluorophenylpyrrolidin-1-ylpyrazolo15_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 5. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Larotrectinib for the treatment of salivary gland cancer. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/1995-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-salivary-gland-cancer_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 6. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Larotrectinib for the treatment of glioma. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2097-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-glioma_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 7. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Larotrectinib for treatment of papillary thyroid cancer. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2098-public-summary-opinion-orphan-designation-larotrectinib-treatment-papillary-thyroid-cancer_en.pdf. [Zugriff am: 10.09.2019]
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-147 - Larotrectinib zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren. 2019.
 9. Redig AJ, Janne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):975-7.
 10. Jarvis LM. Cancer, redefined - The first approval of a tissue-agnostic treatment signals change in how oncology drugs are tested and used. 2017. 95(27) Verfügbar unter: <https://cen.acs.org/articles/95/i27/Cancer-redefined.html>. [Zugriff am: 18.03.2019]
 11. Purple Squirrel Economics. Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Epidemiology of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Gene Fusion in Solid Tumors - Version 6.0. 2019.
 12. Center for Drug Evaluation and Research. NDA Multidisciplinary Review and Evaluation NDA 210861 and NDA 211710 - VITRAKVI (larotrectinib). 2016. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210861Orig1s000_211710Orig1s000MultidisciplineR.pdf. [Zugriff am: 10.09.2018]
 13. LOXO ONCOLOGY. Statistical Analysis Plan Integrated Summary of Efficacy - Larotrectinib (LOXO-101). 2017.

14. LOXO ONCOLOGY. Statistical Analysis Plan Integrated Summary of Safety - Larotrectinib (LOXO-101). 2017.
15. BAYER. Larotrectinib Analysis Sets – 30-Jul-2018 Cutoff. 2019.
16. BAYER. Analysen Datenschnitt 19. Februar 2019. 2019.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. August 2018. Stand: 15. März 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. [Zugriff am: 09.08.2019]
18. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results Cancer Res. 2014;197:11-29.
19. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 09.08.2019]
20. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. Contemp Clin Trials Commun. 2018;12:1-8.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 09.08.2019]
22. 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.
23. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer. 2012;48(11):1713-21.
24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
25. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/docs/EQ-5D-5L-User-Guide.pdf>. [Zugriff am: 12.08.2019]
26. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and Quality of Life Outcomes. 2010;8(1).
27. Mapi Research Trust. Scaling and Scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory - PedsQL. 2017. Verfügbar unter: <https://www.pedsqol.org/PedsQL-Scoring.pdf>. [Zugriff am: 12.08.2019]
28. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Literature Review: Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Oncology: Hearing the Voices of the Children. J Pediatr Psychol. 2007;32(9):1151-63.
29. Xcenda AmerisourceBergen. Systematic Literature Review to Support Larotrectinib in Solid Tumors Harboring Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinases (NTRK) Gene Fusions - Final Report (2019 Update). 2019.
30. Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Clin Cancer Res. 1998;4(5):1079-86.

31. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.
32. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer.* 2018;124(21):4241-7.
33. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019;30(2):325-31.
34. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705-14.
35. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015;5(10):1049-57.
36. Halalsheh H, McCarville MB, Neel M, Reynolds M, Cox MC, Pappo AS. Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(10):e27271.
37. Landman Y, Ilouze M, Wein S, Neiman V, Yerushalmi R, Yakimov M, et al. Rapid Response to Larotrectinib (LOXO-101) in an Adult Chemotherapy-Naive Patients With Advanced Triple-Negative Secretory Breast Cancer Expressing ETV6-NTRK3 Fusion. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(3):e267-e70.
38. Nagasubramanian R, Wei J, Gordon P, Rastatter JC, Cox MC, Pappo A. Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(8):1468-70.
39. Ronsley R, Rassekh SR, Shen Y, Lee AF, Jantzen C, Halparin J, et al. Application of genomics to identify therapeutic targets in recurrent pediatric papillary thyroid carcinoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(2).
40. Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH, et al. Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017.
41. Wu LW, Pavlock T, Patterson A, Post A, Ambrose C, Rajaram V, et al. Durable Clinical Response to Larotrectinib in an Adolescent Patient With an Undifferentiated Sarcoma Harboring an STRN-NTRK2 Fusion. *JCO Precision Oncology.* 2018(2):1-8.
42. Ziegler DS, Wong M, Mayoh C, Kumar A, Tsoli M, Mould E, et al. Brief Report: Potent clinical and radiological response to larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma. *Br J Cancer.* 2018;119(6):693-6.
43. Schram AM, Jonsson P, Drilon A, Bale TA, Hechtman JF, Benayed R, et al. Genomic Heterogeneity Underlies Mixed Response to Tropomyosin Receptor Kinase Inhibition in Recurrent Glioma. *JCO Precis Oncol.* 2018;2.
44. ClinicalTrials.gov. NCT02122913 - A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer (LOXO-TRK-14001). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122913>. [Zugriff am: 01.08.2019]
45. ICTRP. A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Adult Patients With Solid Tumors - LOXO-TRK-14001. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122913>. [Zugriff am: 01.08.2019]
46. ClinicalTrials.gov. NCT02576431 - A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors (LOXO-TRK-15002/NAVIGATE). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431?term=LOXO-TRK-15002&rank=1>. [Zugriff am: 01.08.2019]
47. EU-CTR. 2015-003582-28 - A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors - LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003582-28/DE>. [Zugriff am: 01.08.2019]
48. ICTRP. A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects With NTRK Fusion-positive Tumors - LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576431>. [Zugriff am: 01.08.2019]
49. PharmNet.Bund. A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors - LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=1&changebranch=true>. [Zugriff am: 01.08.2019]
50. ClinicalTrials.gov. NCT02637687 - A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children (LOXO-TRK-15003/SCOUT). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687>. [Zugriff am: 01.08.2019]
51. EU-CTR. 2016-003498-16 - A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors - LOXO-TRK-15003 (SCOUT). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003498-16/DE>. [Zugriff am: 01.08.2019]
52. ICTRP. A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors - LOXO-TRK-15003 (SCOUT). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637687>. [Zugriff am: 01.08.2019]
53. PharmNet.Bund. A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors - LOXO-TRK-15003 (SCOUT). Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=1&changebranch=true>. [Zugriff am: 01.08.2019]
54. LOXO ONCOLOGY. Interim Clinical Study Report LOXO-TRK-14001 - A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Adult Patients with Solid Tumors. 2017.
55. LOXO ONCOLOGY. Clinical Study Report LOXO-TRK-14001 Addendum. 2018.
56. LOXO ONCOLOGY. Interim Clinical Study Report LOXO-TRK-15002 - A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors. 2018.
57. LOXO ONCOLOGY. Clinical Study Report LOXO-TRK-15002 Addendum. 2018.

58. LOXO ONCOLOGY. Interim Clinical Study Report LOXO-TRK-15003 - A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. 2017.
59. LOXO ONCOLOGY. Clinical Study Report LOXO-TRK-15003 Addendum. 2018.
60. BAYER. Clinical summary of safety (CSS) update - LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003. 2018.
61. BAYER. Clinical summary of efficacy (CSE) update - LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003. 2019.
62. LOXO ONCOLOGY. Clinical Protocol LOXO-TRK-14001 - A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Adult Patients with Solid Tumors. 2017.
63. LOXO ONCOLOGY. Clinical Protocol LOXO-TRK-15002 - A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors. 2017.
64. LOXO ONCOLOGY. Clinical Protocol LOXO-TRK-15003 - A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. 2017.
65. European Medicines Agency. CHMP assessment report - VITRAKVI. 2019.
66. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343-6.
67. Hyman DM, van Tilburg CM, Albert CM, Tan DSW, Goerger B, Farago AF, et al. Durability of response with larotrectinib in adult and paediatric patients with TRK fusion cancer. 2019.
68. BAYER. Intraindividuellem Vergleich des PFS in den Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. 2019.
69. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report - Overview. 2019.
70. Drilon A, DuBois SG, Farago AF, Goerger B, Grilley-Olson JE, Hong DS, et al. Activity of Larotrectinib in TRK Fusion Cancer Patients with Brain Metastases or Primary Central Nervous System Tumors. 2019.
71. BAYER. Gepoolte Zusatzanalysen der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003. 2019.
72. RTI Health Solutions. Exploratory Analyses of Quality of Life Based on Patient-Reported Outcome Assessments for Larotrectinib Studies 15002 and 15003. Final Updated Report. 2019.
73. European Medicines Agency. Rapporteurs second joint CHMP and PRAC response assessment report - Overview. 2019.
74. BAYER. Larotrectinib & LOXO-195 case studies compilation. 2019.
75. Nathenson M, Lassen U, Hong D, Boni V, Deeken J, Dowlati A, et al. Activity of larotrectinib in patients with TRK fusion GI malignancies. 2018.
76. Laetsch TW, DuBois SG, Nagasubramanian R, Turpin B, Mascarenhas L, Federman N, et al. A pediatric phase I study of larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family. 2017.
77. Turpin B. A pediatric phase 1 study of larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family: an updated analysis. 2017.
78. Hong DS, Farago AF, Brose MS, Burris HA, Dowlati A, Bauer TM, et al. Clinical safety and activity from a Phase 1 study of LOXO-101, a selective TRKA/B/C inhibitor, in solid-tumor patients with NTRK gene fusions. 2016.

79. Lassen U, Albert CM, Kummar S, van Tilburg C, DuBois SG, Goerger B, et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. 2018.
80. Tilburg CM, DuBois SG, Albert CM, Federman N, Nagasubramanian R, Goerger B, et al. Larotrectinib Efficacy and Safety in Pediatric TRK Fusion Cancer Patients. 2019.
81. Brose MS, Albert CM, Waguespack SG, Cabanillas M. E., Ma PC, Sohal D, et al. Activity of Larotrectinib in Patients with Advanced TRK Fusion Thyroid Cancer. 2018.
82. Hawkins DS, Albert CM, Oh DY, Qamoos H, Cox MC, Bielack S. Activity of larotrectinib in children with TRK fusion thyroid cancer. 2018.
83. Farago AF, Kummar S, Ibabekci S, Corsi-Travali S, Cruickshank S, Cox MC, et al. Rapid, robust and durable responses to larotrectinib in patients with TRK fusion non-small cell lung cancer. 2018.
84. Hong DS, Brose MS, Doebele RC, Shaw AT, Dowlati A, Bauer TM, et al. Clinical safety and activity from a Phase 1 study of LOXO-101, a selective TRKA/B/C inhibitor, in solid-tumor patients with NTRK gene fusions. 2015.
85. Schram AM, Taylor BS, Hechtman JF, Benayed R, Wang L, Hanusch B, et al. Potential role of larotrectinib(LOXO-101), a selective pan-TRK inhibitor, in NTRK fusion-positive recurrent glioblastoma. 2017.
86. BAYER. CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - Larotrectinib. 2018.
87. Hong DS, Kummar S, Farago AF, Lassen U, Berlin J, Schilder R, et al. Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients. 2019.
88. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, Oberlin O, Casanova M, Thebaud E, et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):318-23.
89. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a conditional marketing authorisation (VITRAKVI). 2019.
90. Palumbo MO, Kavan P, Miller WH, Jr., Panasci L, Assouline S, Johnson N, et al. Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Front Pharmacol.* 2013;4:57.
91. LOXO ONCOLOGY. Statistical Analysis Plan Clinical Study LOXO-TRK-14001. 2017.
92. LOXO ONCOLOGY. Interim Statistical Analysis Plan Clinical Study LOXO-TRK-15002. 2017.
93. LOXO ONCOLOGY. Statistical Analysis Plan Clinical Study LOXO-TRK-15003. 2017.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ 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 EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 01.08.2019
Zeitsegment 1947 to 2019 July 31
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp larotrectinib/	150
2	(Larotrectinib or Vitrakvi or LOXO?101 or LOXO 101 or ARRY?470 or ARRY 470).mp.	206
3	1 or 2	206

Datenbankname Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 01.08.2019
Zeitsegment 1946 to July 31, 2019
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Larotrectinib or Vitrakvi or LOXO?101 or LOXO 101 or ARRY?470 or ARRY 470).mp.	63

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 01.08.2019
Zeitsegment June 2019
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Larotrectinib or Vitrakvi or LOXO?101 or LOXO 101 or ARRY?470 or ARRY 470).mp.	7

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

Datenbankname EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 01.08.2019
Zeitsegment 1947 to 2019 July 31
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp larotrectinib/	150
2	(Larotrectinib or Vitrakvi or LOXO?101 or LOXO 101 or ARRY?470 or ARRY 470).mp.	206
3	1 or 2	206

Datenbankname Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 01.08.2019
Zeitsegment 1946 to July 31, 2019
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Larotrectinib or Vitrakvi or LOXO?101 or LOXO 101 or ARRY?470 or ARRY 470).mp.	63

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects EBM Reviews - Health Technology Assessment EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.08.2019
Zeitsegment	Jeweils June 2019 2005 to July 31, 2019 1st Quarter 2016 4th Quarter 2016 1st Quarter 2016
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Larotrectinib or Vitrakvi or LOXO?101 or LOXO 101 or ARRY?470 or ARRY 470).mp.	7

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	Larotrectinib OR Vitrakvi OR LOXO-101 OR LOXO 101 OR LOXO101 OR ARRY-470 OR ARRY 470 OR ARRY470 [INTERVENTION]
Treffer	8

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	Larotrectinib OR Vitrakvi OR LOXO-101 OR (LOXO 101) OR LOXO101 OR ARRY-470 OR (ARRY 470) OR ARRY470
Treffer	2

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	Larotrectinib OR Vitrakvi OR LOXO-101 OR LOXO 101 OR LOXO101 OR ARRY-470 OR ARRY 470 OR ARRY470
Treffer	8

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	?Larotrectinib? [Textfelder] ODER ?Vitrakvi? [Textfelder] ODER ?LOXO?101? [Textfelder] ODER ?ARRY?470? [Textfelder] ODER ?Larotrectinib? [Active substance] ODER ?Vitrakvi? [Active substance] ODER ?LOXO?101? [Active substance] ODER ?LOXO?101? [Product name/code] ODER ?ARRY?470? [Product name/code]
Treffer	2

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	Larotrectinib OR Vitrakvi OR LOXO-101 OR LOXO 101 OR LOXO101 OR ARRY-470 OR ARRY 470 OR ARRY470 [INTERVENTION]
Treffer	8

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	Larotrectinib OR Vitrakvi OR LOXO-101 OR (LOXO 101) OR LOXO101 OR ARRY-470 OR (ARRY 470) OR ARRY470
Treffer	2

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	Larotrectinib OR Vitrakvi OR LOXO-101 OR LOXO 101 OR LOXO101 OR ARRY-470 OR ARRY 470 OR ARRY470
Treffer	8

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.08.2019
Suchstrategie	?Larotrectinib? [Textfelder] ODER ?Vitrakvi? [Textfelder] ODER ?LOXO?101? [Textfelder] ODER ?ARRY?470? [Textfelder] ODER ?Larotrectinib? [Active substance] ODER ?Vitrakvi? [Active substance] ODER ?LOXO?101? [Active substance] ODER ?LOXO?101? [Product name/code] ODER ?ARRY?470? [Product name/code]
Treffer	2

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

Tabelle 4-157: Aus der Bewertung ausgeschlossene Volltexte aus der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Anonymous. . Larotrectinib Has Antitumor Activity in TRK ⁺ Pediatric Solid Tumors. <i>Cancer Discovery</i> , 8(6): OF17	A7 Abweichender Publikationstyp
2	Anonymous. 2017. Dramatic Responses Seen with TRK Inhibitor. <i>Cancer discovery</i> , 7(8): 787	A7 Abweichender Publikationstyp
3	Chen, Y.Chi, P.. 2018. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> , 11 (1) (no pagination)(78)	A6 Abweichender Studientyp
4	Doebele, R. C.; Davis, L. E.; Vaishnavi, A.; Le, A. T.; Estrada-Bernal, A.; Keysar, S.; Jimeno, A.; Varella-Garcia, M.; Aisner, D. L.; Li, Y.; Stephens, P. J.; Morosini, D.; Tuch, B. B.; Fernandes, M.; Nanda, N.Low, J. A.. 2015. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. <i>Cancer Discovery</i> , 5(10): 1049-1057	A7 Abweichender Publikationstyp
5	Drilon, A.; Laetsch, T. W.; Kummar, S.; Dubois, S. G.; Lassen, U. N.; Demetri, G. D.; Nathenson, M.; Doebele, R. C.; Farago, A. F.; Pappo, A. S.; Turpin, B.; Dowlati, A.; Brose, M. S.; Mascarenhas, L.; Federman, N.; Berlin, J.; El-Deiry, W. S.; Baik, C.; Deeken, J.; Boni, V.; Nagasubramanian, R.; Taylor, M.; Rudzinski, E. R.; Meric-Bernstam, F.; Sohal, D. P. S.; Ma, P. C.; Raez, L. E.; Hechtman, J. F.; Benayed, R.; Ladanyi, M.; Tuch, B. B.; Ebata, K.; Cruickshank, S.; Ku, N. C.; Cox, M. C.; Hawkins, D. S.; Hong, D. S.Hyman, D. M.. 2018. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. <i>New England Journal of Medicine</i> , 378(8): 731-739	A6 Abweichender Studientyp
6	DuBois, S. G.; Laetsch, T. W.; Federman, N.; Turpin, B. K.; Albert, C. M.; Nagasubramanian, R.; Anderson, M. E.; Davis, J. L.; Qamoos, H. E.; Reynolds, M. E.; Cruickshank, S.; Cox, M. C.; Hawkins, D. S.; Mascarenhas, L.Pappo, A. S.. 2018. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. <i>Cancer</i> , 124(21): 4241-4247	A6 Abweichender Studientyp
7	Halalsheh, H.; McCarville, M. B.; Neel, M.; Reynolds, M.; Cox, M. C.Pappo, A. S.. 2018. Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> , 65 (10) (no pagination)(e27271)	A7 Abweichender Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
8	Hong, D. S.; Bauer, T. M.; Lee, J. J.; Dowlati, A.; Brose, M. S.; Farago, A. F.; Taylor, M.; Shaw, A. T.; Montez, S.; Meric-Bernstam, F.; Smith, S.; Tuch, B. B.; Ebata, K.; Cruickshank, S.; Cox, M. C.; Burris, H. A. Doebele, R. C.. 2019. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: A multi-centre, open-label, phase i dose-escalation study. <i>Annals of Oncology</i> , 30(2): 325-331	A6 Abweichender Studientyp
9	Laetsch, T. W.; DuBois, S. G.; Mascarenhas, L.; Turpin, B.; Federman, N.; Albert, C. M.; Nagasubramanian, R.; Davis, J. L.; Rudzinski, E.; Feraco, A. M.; Tuch, B. B.; Ebata, K. T.; Reynolds, M.; Smith, S.; Cruickshank, S.; Cox, M. C.; Pappo, A. S. Hawkins, D. S.. 2018. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. <i>The Lancet Oncology</i> , 19(5): 705-714	A6 Abweichender Studientyp
10	Landman, Y.; Ilouze, M.; Wein, S.; Neiman, V.; Yerushalmi, R.; Yakimov, M.; Ku, N.; Schrock, A. B.; Ali, S. Peled, N.. 2018. Rapid Response to Larotrectinib (LOXO-101) in an Adult Chemotherapy-Naive Patients With Advanced Triple-Negative Secretory Breast Cancer Expressing ETV6-NTRK3 Fusion. <i>Clinical Breast Cancer</i> , 18(3): e267-e270	A7 Abweichender Publikationstyp
11	Milione, M.; Ardini, E.; Christiansen, J.; Valtorta, E.; Veronese, S.; Bosotti, R.; Pellegrinelli, A.; Testi, A.; Pietrantonio, F.; Fuca, G.; Wei, G.; Murphy, D.; Siena, S.; Isacchi, A. De Braud, F.. 2017. Identification and characterization of a novel SCYL3-NTRK1 rearrangement in a colorectal cancer patient. <i>Oncotarget</i> , 8(33): 55353-55360	A7 Abweichender Publikationstyp
12	Nagasubramanian, R.; Wei, J.; Gordon, P.; Rastatter, J. C.; Cox, M. C. Pappo, A.. 2016. Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> .	A7 Abweichender Publikationstyp
13	Park, D. Y.; Choi, C.; Shin, E.; Lee, J. H.; Kwon, C. H.; Jo, H. J.; Kim, H. R.; Kim, H. S.; Oh, N.; Lee, J. S.; Park, O. K.; Park, E.; Shin, J. Y.; Kim, J. I.; Seo, J. S.; Park, H. D. Park, J.. 2016. NTRK1 fusions for the therapeutic intervention of Korean patients with colon cancer. <i>Oncotarget</i> , 7(7): 8399-8412	A2 Abweichende Intervention
14	Ronsley, R.; Rod Rassekh, S.; Shen, Y.; Lee, A. F.; Jantzen, C.; Halparin, J.; Albert, C.; Hawkins, D. S.; Amed, S.; Rothstein, R.; Mungall, A. J.; Dix, D.; Blair, G.; Nadel, H.; Jones, S. J. M.; Laskin, J.; Marra, M. A. Deyell, R. J.. 2018. Application of genomics to identify therapeutic targets in recurrent pediatric papillary thyroid carcinoma. <i>Cold Spring Harbor Molecular Case Studies</i> , 4 (2) (no pagination)(a002568)	A7 Abweichender Publikationstyp
15	Russo, M.; Misale, S.; Wei, G.; Siravegna, G.; Crisafulli, G.; Lazzari, L.; Corti, G.; Rospo, G.; Novara, L.; Mussolin, B.; Bartolini, A.; Cam, N.; Patel, R.; Yan, S.; Shoemaker, R.; Wild, R.; di Nicolantonio, F.; Sartore-Bianchi, A.; Li, G.; Siena, S. Bardelli, A.. 2016. Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer. <i>Cancer Discovery</i> , 6(1): 36-44	A2 Abweichende Intervention
16	Shukla, N.; Roberts, S. S.; Baki, M. O.; Mushtaq, Q.; Goss, P. E.; Park, B. H.; Gundem, G.; Tian, K.; Geiger, H.; Redfield, K.; Behr, G.; Benayed, R.; Zehir, A.; Hechtman, J. F.; Darnell, R. B.; Papaemmanuil, E.; Ladanyi, M.; Ku, N.; Kung, A. L.; Baselga, J.; Drilon, A. Hyman, D. M.. 2017. Successful targeted therapy of refractory pediatric ETV6-NTRK3 fusion-positive secretory breast carcinoma. <i>JCO Precision Oncology</i> , 2017(1): 1-8	A7 Abweichender Publikationstyp
17	Wells, A. E.; Mallen, A. M.; Bui, M. M.; Reed, D. R. Apte, S. M.. 2019. NTRK-1 fusion in endocervical fibroblastic malignant peripheral nerve sheath tumor marking eligibility for larotrectinib therapy: A case report. <i>Gynecologic Oncology Reports</i> , 28: 141-144	A7 Abweichender Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
18	Wu, L. W.; Pavlock, T.; Patterson, A.; Post, A.; Ambrose, C.; Rajaram, V.; Pavlick, D. C.; Cooke, M.; Miller, V. A.; Albacker, L. A.; Ali, S. M.; Smith, S.; Cox, M. C.; Martin, A.; Megison, S. Laetsch, T. W.. 2018. Durable clinical response to larotrectinib in an adolescent patient with an undifferentiated sarcoma harboring an STRNTRK2 Fusion. JCO Precision Oncology, (pagination)	A7 Abweichender Publikationstyp
19	Ziegler, D. S.; Wong, M.; Mayoh, C.; Kumar, A.; Tsoli, M.; Mould, E.; Tyrrell, V.; Khuong-Quang, D. A.; Pinese, M.; Gayevskiy, V.; Cohn, R. J.; Lau, L. M. S.; Reynolds, M.; Cox, M. C.; Gifford, A.; Rodriguez, M.; Cowley, M. J.; Ekert, P. G.; Marshall, G. M. Haber, M.. 2018. Brief Report: Potent clinical and radiological response to larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma. British Journal of Cancer, 119(6): 693-696	A7 Abweichender Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-158: Aus der Bewertung ausgeschlossene Volltexte aus der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Anonymous. . Larotrectinib Has Antitumor Activity in TRK ⁺ Pediatric Solid Tumors. Cancer Discovery, 8(6): OF17	A7 Abweichender Publikationstyp
2	Anonymous. 2017. Dramatic Responses Seen with TRK Inhibitor. Cancer discovery, 7(8): 787	A7 Abweichender Publikationstyp
3	Chen, Y. Chi, P.. 2018. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. Journal of Hematology and Oncology, 11 (1) (no pagination)(78)	A7 Abweichender Publikationstyp
4	Milione, M.; Ardini, E.; Christiansen, J.; Valtorta, E.; Veronese, S.; Bosotti, R.; Pellegrinelli, A.; Testi, A.; Pietrantonio, F.; Fuca, G.; Wei, G.; Murphy, D.; Siena, S.; Isacchi, A. De Braud, F.. 2017. Identification and characterization of a novel SCYL3-NTRK1 rearrangement in a colorectal cancer patient. Oncotarget, 8(33): 55353-55360	A2 Abweichende Intervention
5	Park, D. Y.; Choi, C.; Shin, E.; Lee, J. H.; Kwon, C. H.; Jo, H. J.; Kim, H. R.; Kim, H. S.; Oh, N.; Lee, J. S.; Park, O. K.; Park, E.; Shin, J. Y.; Kim, J. I.; Seo, J. S.; Park, H. D. Park, J.. 2016. NTRK1 fusions for the therapeutic intervention of Korean patients with colon cancer. Oncotarget, 7(7): 8399-8412	A2 Abweichende Intervention

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
6	Russo, M.; Misale, S.; Wei, G.; Siravegna, G.; Crisafulli, G.; Lazzari, L.; Corti, G.; Rospo, G.; Novara, L.; Mussolin, B.; Bartolini, A.; Cam, N.; Patel, R.; Yan, S.; Shoemaker, R.; Wild, R.; di Nicolantonio, F.; Sartore-Bianchi, A.; Li, G.; Siena, S. Bardelli, A.. 2016. Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer. <i>Cancer Discovery</i> , 6(1): 36-44	A2 Abweichende Intervention
7	Wells, A. E.; Mallen, A. M.; Bui, M. M.; Reed, D. R. Apte, S. M.. 2019. NTRK-1 fusion in endocervical fibroblastic malignant peripheral nerve sheath tumor marking eligibility for larotrectinib therapy: A case report. <i>Gynecologic Oncology Reports</i> , 28: 141-144	A2 Abweichende Intervention

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Tabelle 4-159: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Studiennummer	Bezeichnung	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02122913	A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122913	A6 Abweichender Studientyp
2	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A6 Abweichender Studientyp
3	NCT02576431	A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576431	A6 Abweichender Studientyp
4	NCT02637687	A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637687	A6 Abweichender Studientyp
5	NCT03025360	Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025360	A6 Abweichender Studientyp
6	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620	A6 Abweichender Studientyp

Nr.	Studiennummer	Bezeichnung	Ausschlussgrund
7	NCT03213704	Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213704	A6 Abweichender Studientyp
8	NCT03834961	Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834961	A6 Abweichender Studientyp
EU-CTR			
9	2015-003582-28	A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003582-28	A6 Abweichender Studientyp
10	2016-003498-16	A Phase ½ Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003498-16	A6 Abweichender Studientyp
ICTRP			
11	NCT02122913	A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122913	A6 Abweichender Studientyp
12	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A6 Abweichender Studientyp
13	NCT02576431	A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576431	A6 Abweichender Studientyp
14	NCT02637687	A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637687	A6 Abweichender Studientyp

Nr.	Studiennummer	Bezeichnung	Ausschlussgrund
15	NCT03025360	Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025360	A6 Abweichender Studientyp
16	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A6 Abweichender Studientyp
17	NCT03213704	Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213704	A6 Abweichender Studientyp
18	NCT03834961	Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834961	A6 Abweichender Studientyp
PharmNet.Bund			
19	2015-003582-28	A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors - Eine Phase-II-Basket-Studie des oralen TRK-Inhibitors LOXO 101 bei Probanden mit NTRK-Fusion-positiven Tumoren. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Abweichender Studientyp
20	2016-003498-16	A Phase ½ Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Abweichender Studientyp

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

Tabelle 4-160: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Studiennummer	Bezeichnung	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A7 Abweichender Publikationstyp
2	NCT03025360	Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025360	A7 Abweichender Publikationstyp
3	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620	A7 Abweichender Publikationstyp
4	NCT03213704	Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213704	A7 Abweichender Publikationstyp
5	NCT03834961	Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834961	A7 Abweichender Publikationstyp
ICTRP			
6	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A7 Abweichender Publikationstyp

Nr.	Studiennummer	Bezeichnung	Ausschlussgrund
7	NCT03025360	Expanded Access to Provide Larotrectinib for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025360	A7 Abweichender Publikationstyp
8	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A7 Abweichender Publikationstyp
9	NCT03213704	Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213704	A7 Abweichender Publikationstyp
10	NCT03834961	Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 01.08.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834961	A7 Abweichender Publikationstyp

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-161 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 4-161 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LOXO-TRK-14001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studienziele waren die Bestimmung der Sicherheit von oralem Larotrectinib, einschließlich dosisbegrenzender Toxizität, bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen soliden Tumor, die Charakterisierung der pharmakokinetischen Eigenschaften, die Beschreibung der Antitumoraktivität und die Identifizierung der maximal verträglichen Dosis und/oder der geeigneten Dosis von Larotrectinib für weitere klinische Studien.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, Phase-I, Dosis-Eskalations- (3+3-Design) und Expansionsstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab folgende relevante Änderungen des Protokolls:</p> <p>Amendment 1.1 (25. März 2014): Modifizierung des Einschlusskriteriums 1: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit Progress oder ohne Ansprechen auf verfügbare Therapien, oder Patienten, für die es keine Standard- oder verfügbare kurative Therapie gibt.</p> <p>Amendment 2.1 (21. August 2014): Ein-/Ausschlusskriterien wurden überarbeitet, so dass sie identisch für die Eskalations- und Expansionsphase waren.</p> <p>Amendment 3.1 (31. Mai 2015): Siehe Amendment 3.2</p> <p>Amendment 3.2 (14. Mai 2015): Administrative Änderung zur Behebung eines Versionsfehlers in Amendment 3.1. Änderung der Ein-/Ausschlusskriterien (ohne relevante Änderungen)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 4.0 (25. Januar 2017):</p> <p>U. a. Änderung der Einschlusskriterien 1 und 2 und 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 1: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit Progress oder ohne Ansprechen auf verfügbare Therapien, ungeeignet für Standard-Chemotherapie oder Patienten, für die es keine Standard- oder verfügbare Therapien gibt. • Einschlusskriterium 2: Für Patienten, die in eine bestimmte Expansionskohorte aufgenommen wurden, war der Nachweis einer <i>NTRK</i>-Fusion oder einer <i>TRK</i>-Molekulareigenschaft erforderlich, wie sie für diese Kohorte spezifiziert ist (wie z. B. <i>NTRK</i>-Translokation, Amplifikationen, Mutationen oder andere Veränderung, die die <i>TRK</i>-Signalübertragung stören können, wie zuvor mit einem Test aus einem zertifizierten Labor bestimmt). Darüber hinaus können Patienten, die nach Ansicht und klinischem Urteil des lokalen Prüfarztes einen Nutzen von einem zielgerichteten <i>TRK</i>-Inhibitor wie Larotrectinib ziehen können, ebenfalls eingeschlossen werden. • Ausschlusskriterium 3: Patienten mit instabilen primären <i>ZNS</i>-Tumoren oder Metastasen. Ausnahme: Patienten mit instabilen primären <i>ZNS</i>-Tumoren oder Metastasen, unabhängig davon, ob sie eine dokumentierte <i>NTRK1</i>, 2 oder 3 Translokation aufweisen oder nicht., können eingeschlossen werden, wenn sie für 14 Tage neurologisch stabil waren und innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Studieneintritt (Zyklus 1 Tag 1) keine erhöhten Steroiddosen benötigten, um die <i>ZNS</i>-Symptome zu behandeln. <p>Zusätzlich wurde geändert, dass Patienten mit Progression über die Progression hinaus mit Larotrectinib behandelt werden konnten, falls die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von der Behandlung profitierten. Dieses Fortführen der Behandlung musste vom Sponsor genehmigt werden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor mit Progress oder ohne Ansprechen auf verfügbare Therapien, ungeeignet für Standard-Chemotherapie oder Patienten, für die es keine Standard- oder verfügbare Therapie gibt. 2. Für Patienten, die in eine bestimmte Expansionskohorte aufgenommen wurden, war der Nachweis einer <i>NTRK</i>-Fusion oder einer <i>TRK</i>-Molekulareigenschaft erforderlich, wie sie für diese Kohorte spezifiziert ist (wie z. B. <i>NTRK</i>-Translokation, Amplifikationen, Mutationen oder andere Veränderung, die die <i>TRK</i>-Signalübertragung stören

		<p>können, wie zuvor mit einem Test aus einem zertifizierten Labor bestimmt).</p> <p>Darüber hinaus können Patienten, die nach Ansicht und klinischem Urteil des lokalen Prüfarztes einen Nutzen von einem zielgerichteten TRK-Inhibitor wie Larotrectinib ziehen können, ebenfalls eingeschlossen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Mindestens 18 Jahre 4. ECOG PS 0, 1 oder 2 und eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten. 5. Archivierte Tumorgewebeprobe verfügbar oder Gewebe für eine neue Biopsie verfügbar, wenn die archivierte Probe nicht verfügbar ist. 6. Adäquater hämatologischer Status definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$; keine Unterstützung durch Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor dem Screening und • Anzahl an Blutplättchen $\geq 100,0 \times 10^9/L$; keine Transfusion mindestens 7 Tage vor dem Screening. 7. Adäquate Leberfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • ALT oder AST $< 2,5 \times ULN$ oder $< 5 \times ULN$ mit dokumentierter Leberbeteiligung (z. B. Lebermetastasen oder primärer Gallentumor) und • Gesamt-Bilirubin $< 1,5 \times ULN$ (Patienten mit Gilbert-Syndrom können mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen werden). 8. Adäquate Nierenfunktion mit eGFR ≥ 30 mL/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault Formel: $\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dL)} \times 72} \times 0,85$ (bei weiblichen Patienten) 9. Fähigkeit zur Einhaltung der ambulanten Behandlung, der Laborüberwachung und der erforderlichen Klinikbesuche für die Dauer der Studienteilnahme. 10. Bereitschaft von Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, während der Behandlungsdauer und bis zu drei Monate nach Abschluss der Studie übliche und wirksame Empfängnisverhütung zu verwenden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prüfpräparat oder Krebstherapie innerhalb von 2 Wochen vor dem geplanten Beginn von Larotrectinib. 2. Große Operation innerhalb von 4 Wochen vor dem geplanten Beginn von Larotrectinib. 3. Patienten mit instabilen primären ZNS-Tumoren oder Metastasen. Ausnahme: Patienten mit primären ZNS-Tumoren oder Metastasen, unabhängig davon, ob sie eine dokumentierte <i>NTRK1</i>, 2 oder 3 Translokation aufweisen oder nicht., können eingeschlossen werden, wenn sie für 14 Tage neurologisch stabil waren und innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Studieneintritt (Zyklus 1 Tag 1) keine erhöhten Steroiddosen benötigten, um die ZNS-Symptome zu behandeln. 4. Klinisch bedeutsame aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Vorgeschichte eines Myokardinfarkts innerhalb von
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Monaten vor dem geplanten Beginn von Larotrectinib, Kardiomyopathie, bestehendes oder Vorgeschichte (innerhalb der letzten 6 Monate) eines verlängerten korrigiertes QT (QTc) Intervalls >480 ms.</p> <p>5. Aktive unkontrollierte systemische Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektion.</p> <p>6. Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankungen, die die orale Absorption beeinträchtigen.</p> <p>7. Derzeitige Behandlung mit einem starken cytochromen P-450 3A4 (CYP3A4) Inhibitor oder Induktor.</p> <p>8. Schwangerschaft oder Stillen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch, 8 aktive Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention:</u> Larotrectinib wird oral als Kapsel oder als Lösung verabreicht, QD oder BID. Die Patienten erhielten die zugeteilte Dosis an Tag -3 oder Tag 1, abhängig von der Protokollversion. Die Zykluslänge beträgt 28 Tage.</p> <p><u>Dosis-Eskalationsphase</u> Alle Patienten erhielten Larotrectinib mit Dosen zwischen 50 mg QD bis zu 200 mg BID. Das Design der Dosis-Eskalationsphase entsprach einem klassischen 3+3-Design (Einschluss von 3-6 Patienten pro Kohorte). Die Patienten wurden sequentiell den geplanten Dosierungen zugeordnet. Dosiseskaltionskohorten: 50 mg QD, 100 mg QD, 100 mg BID, 200 mg QD, 150 mg BID, 200 mg BID oder bis die maximal verträgliche Dosis erreicht wurde oder bis der Sponsor auf der Grundlage der verfügbaren Daten (Sicherheit, klinische Aktivität und PK-Exposition) festgestellt hat, dass eine geeignete Dosis erreicht wurde.</p> <p><u>Expansionsphase</u> Alle Patienten erhielten Larotrectinib 100 mg BID.</p> <p><u>Dosis und Art der Verabreichung</u> Larotrectinib lag als Hartgelatine kapsel in zwei Stärken vor: 25 mg und 100 mg. Beide Kapselstärken waren deckend weiß und unterschieden sich in ihrer Größe. Larotrectinib lag auch als orale Lösung für Patienten, die keine Kapseln schlucken konnten, vor. Die Lösung war klar, gelb bis rötlich gefärbt, in einer Konzentration von 20 mg/mL.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Einzelne Patienten setzten die Dosierung von Larotrectinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer inakzeptablen Toxizität oder einem anderen Grund für den Abbruch der Behandlung fort. Patienten mit Progression konnten mit Larotrectinib weiterbehandelt werden, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der fortgeführten Studienbehandlung zogen und die Fortsetzung der Behandlung vom Sponsor genehmigt wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit, MTD und empfohlene Dosis für weitere klinische Untersuchungen. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PK Variablen, einschließlich maximaler Plasmakonzentration (C_{max}), Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}), Halbwertszeit ($t_{1/2}$), und AUC nach QD und BID Dosierung von Larotrectinib. • ORR gemäß RECIST 1.1 oder RANO, abhängig von der Tumorentität. • DOR
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ein Stichprobenumfang von mindestens 3 Patienten pro Dosiskohorte, der bei einer marginalen DLT-Rate (33%) auf 6 Patienten erweitert wird, gilt als sicherer und konventioneller Ansatz bei der Dosisescalation eines neuartigen onkologischen Wirkstoffs. Unter der Annahme einer wahren DLT-Rate von 5% oder weniger bestand eine Chance von 3%, dass die Dosisescalation in einer bestimmten Kohorte gestoppt werden würde (d. h. die Beobachtung von 2 oder mehr Patienten mit DLT). Wenn man von einer wahren DLT-Rate von 50% ausgeht, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 83%, dass die Dosisescalation in einer bestimmten Kohorte gestoppt wird. Wie ursprünglich geplant, umfasste die Studie auch Expansionskohorten von etwa 20 Patienten, um die Anti-Tumor-Aktivität von Larotrectinib gegenüber <i>NTRK</i>-Veränderungen zu untersuchen.</p> <p>Diese Zahl wurde weitgehend basierend auf der Grundlage klinischer Überlegungen, wie der Machbarkeit der Patientenrekrutierung, gewählt und zur vorläufigen Beurteilung der Antitumoraktivität.</p> <p>Wenn die beobachtete ORR innerhalb einer Kohorte hoch ist (d. h. >50%), dann schließt die untere Grenze des zugehörigen einseitigen exakten 90%-KI geringe wahre Ansprechraten (z. B. <30%) nicht ein.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimanalysen wurden im Rahmen der Zulassung durchgeführt. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.</p> <p>Die in diesem Nutzendossier präsentierten Datenschnitte basieren auf den Interimanalysen vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> <i>Safety Analysis Set</i> Das Safety Analysis Set wurde hauptsächlich für die Analyse von Sicherheitsdaten verwendet. Es umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten. <i>Full Analysis Set (FAS)</i> Das FAS wurde hauptsächlich für die Analyse des Tumoransprechens und anderer Wirksamkeits-relevanter Daten verwendet. Es umfasste alle in die Studie eingeschlossenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten (d. h. das FAS umfasste dieselben Patienten wie das SAS).</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Deskriptive Statistik wurde verwendet, um die Patienten-Disposition, die Demografie, andere Baseline-Charakteristika und Arzneimittel-Exposition zu beschreiben. Tabellarische Zusammenfassungen wurden für alle UEs, therapiebezogenen UEs, UE nach maximalem Schweregrad, Änderungen der Studienmedikation, SUE und tödliche UEs erstellt. Die beobachtete DLT-Rate in jeder Dosis-Kohorte wurde durch den Anteil der Patienten berechnet, die eine DLT aufwiesen, zusammen mit einem 2-seitigen 95%-igen exakten Binomial-KI.</p> <p>Die Berechnung der ORR basierte auf dem Anteil an Patienten mit bestätigtem CR oder PR als BOR, basierend auf den RECIST-Kriterien V1.1- bzw. RANO-Kriterien. Zusätzlich zur ORR wurde ein 1- und 2-seitiges KI mit unterschiedlichen Deckungswahrscheinlichkeiten (z. B. 80%, 95%) angegeben. Die DOR wurde für Patienten, die ein CR oder PR erreichten, berechnet. Für diese Patienten war die DOR definiert als die Anzahl an Monaten vom Start des bestätigten CR oder PR (welcher Responsezustand auch immer zuerst beobachtet wurde), bis zum dem Datum, an dem das Wiederauftreten der Erkrankung oder eine Krankheitsprogression objektiv bestätigt wurde. Die DOR wurde deskriptiv anhand der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst inkl. 95%-KI. Das mediane Follow-up wurde gemäß Kaplan-Meier-Schätzer des „potential Follow-up“ bestimmt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine Subgruppenanalysen im SAP und CSR präspezifiziert. Für die gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <p>Präspezifizierte Subgruppen für ORR (Einschätzung gemäß IRC) für die PAS-Auswertungspopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥65 Jahre) • Pädiatrische vs. erwachsene Patienten (<18, ≥18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere) • <i>NTRK</i>-Genfusion (<i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>) • <i>NTRK</i>-Genfusion Isoform (z. B. <i>ETV6-NTRK3</i>) • Weitere zusätzliche onkogenen Aberrationen (ja, nein, unbekannt) • Primärdiagnose (gemäß standardized term) • Pathognomonische Karzinome für <i>NTRK</i>-Genfusion (IFS, sekretorisches Mammakarzinom) • Anzahl an metastatischen Krankheitslokalisationen (0,1-2, ≥3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an vorherigen systemischen Therapien (0, 1-2, ≥3) BOR unter der letzten systemischen Therapie (Stable Disease, PD, CR, PR, andere) Larotrectinib Startdosis Präspezifizierte Subgruppen für UE und SUE für die Overall Safety-Auswertungspopulation und für die Auswertungspopulation, die alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion umfasst: <ul style="list-style-type: none"> Alter (<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥65 Jahre) Pädiatrische vs. erwachsene Patienten (<18, ≥18 Jahre) Geschlecht (männlich, weiblich) Abstammung (kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere) Primärdiagnose (gemäß standardized term)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 12. Mai 2014 behandelt. Datenschnitt der Interimanalyse: 30. Juli 2018 Datenschnitt des ESMO 2019 Datenschnitts: 19. Februar 2019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend. Die Rekrutierungsphase ist abgeschlossen.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Studienbericht; CYP: Cytochrom P450; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESMO: European Society of Medical Oncology; FAS: Full Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MTD: Maximal verträgliche Dosis; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechrate; PAS: Primary Analysis Set; PD: Progression; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; QD: Einmal täglich; QTc: QT Interval Corrected for Heart Rate; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwertbereich; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13, 14, 54, 62, 91)</p>		

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

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

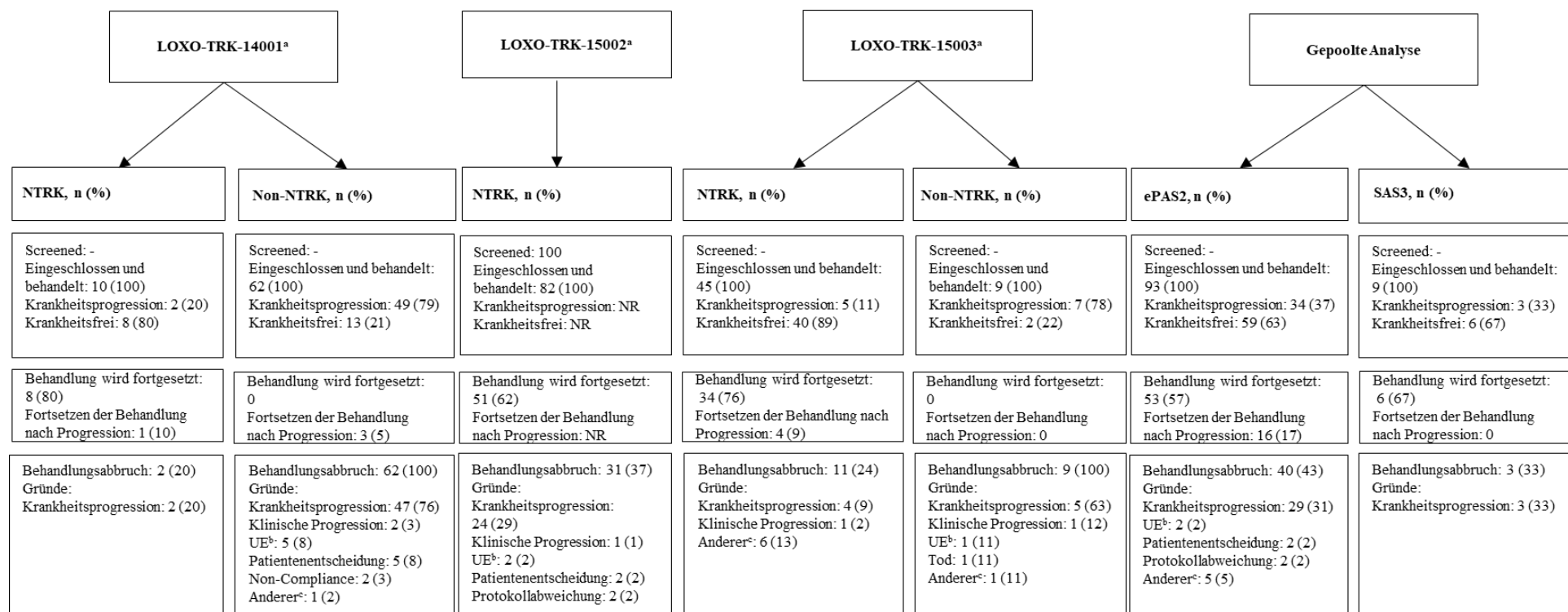


Abbildung 104: Flow-Chart für Studie LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003 und die gepoolten Analysesets ePAS2 und SAS3 (Datenschnitt: 30. Juli 2018)

a: Safety Analysis Set

b: Abbruch aufgrund UE: LOXO-TRK-14001: Synkope, Übelkeit und Erbrechen, Diagnose von akuter myeloischer Leukämie, Pleurerguss, enterokutane Fistel; LOXO-TRK-15002: Darmperforation, Lebefunktionstest Anomalien; LOXO-TRK-15003: Keine Verbesserung der Grad 3 Alanin-Aminotransferase zum Ausgangswert

c: LOXO-TRK-15003: Abbruch wegen chirurgischer Resektion (N=2), Abbruch wegen klarer/negative Ränder nach Resektion (N=4)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; NR: Nicht berichtet; SAS: Supplementary Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (71)

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LOXO-TRK-15002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Bestimmung der ORR bei der Behandlung mit Larotrectinib bei Patienten ≥ 12 Jahren mit fortgeschrittener Krebserkrankung, die eine Fusion mit <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> , oder <i>NTRK3</i> Beteiligung für jede tumorspezifische Kohorte, aufweisen. Sekundäres Studienziel war die Erhebung von Wirksamkeitsparametern wie PFS und OS.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, Phase-II, Basket-Studie Die Studie umfasste acht Kohorten von Patienten mit Tumoren, die somatische <i>NTRK</i> -Fusionen tragen, darunter NSCLC, Schilddrüsenkarzinom, Sarkom, Kolorektalkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Gallengangskarzinom und primärer ZNS-Tumoren sowie eine Kohorte, die Patienten aller anderen histologischen Typen oder Patienten ohne messbare Krankheit einschloss.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab folgende Änderungen des Protokolls: Version 2.0 (13. August 2015) Änderung der Einschluss-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten keine metastasierte Erkrankung mehr aufweisen, für die es keine kurative Therapie gab. • Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine vorherige Standardtherapie erhalten haben, die für ihre Tumorentität und ihr Krankheitsstadium geeignet ist, oder nach Ansicht des Prüfarztes war es unwahrscheinlich, dass sie eine angemessene Standardtherapie vertragen oder klinischen Nutzen daraus ziehen. • Änderung des Einschlusskriteriums 1, Hinzufügen des Einschlusskriteriums 2 Version 3.0 (19. Oktober 2015) <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Einschlusskriterien 3, 6 und 7 • Die Bewertung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L wurde als exploratives Ziel hinzugefügt. Version 4.0 (16. Dezember 2015) <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium 2 wurde hinzugefügt. Version 4.1 (11. Februar 2016, nur Irland) <ul style="list-style-type: none"> • Modifikation von Einschlusskriterium 9 und Ausschlusskriterium 5.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Version 4.2 (4. März 2016, nur UK) Keine relevanten Änderungen.</p> <p>Version 5.0 (17. Juni 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung von Einschlusskriterium 4 und 5: Einschluss von Patienten ≥ 12 Jahre und ECOG PS ≤ 3 bzw. KPS von 50 • Änderung von Einschlusskriterium 8, Ausschlusskriterien 2 und 4. <p>Version 6.0 (10. August 2016) Keine relevanten Änderungen.</p> <p>Version 6.1 (10. August 2016, nur in Japan)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung von Einschlusskriterium 1, es mussten keine CLIA Labore mehr verwendet werden. • Einschluss von Patienten von ≥ 12 Jahren wurde auf ≥ 18 Jahre geändert. <p>Version 6.2 (10. August 2016, nur in der EU) Keine relevanten Änderungen.</p> <p>Version 6.3 (27. April 2017, nur in Dänemark)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Patienten ≥ 8 Jahren. <p>Version 6.4 (27. April 2017, nur Südkorea)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Patienten ≥ 5 Jahre.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Malignität mit <i>NTRK1</i>-, <i>NTRK2</i>- oder <i>NTRK3</i>-Genfusion, die durch molekulare Assays identifiziert wurde, wie sie routinemäßig bei CLIA oder bei anderen ähnlich zertifizierten Laboren durchgeführt werden. 2. Die Patienten mussten eine Standardvortherapie erhalten haben, die für ihre Tumorentität und ihr Krankheitsstadium geeignet ist, oder es war nach Ansicht des Prüfarztes unwahrscheinlich, dass die Patienten eine angemessene Standardtherapie tolerieren oder klinisch sinnvolle Vorteile daraus ziehen werden. 3. Patienten mussten mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 haben. Patienten ohne messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 waren für den Einschluss in Kohorte 8 geeignet, unabhängig von der Tumorentität. Patienten in Kohorte 7 (primäre ZNS-Tumoren) mussten folgende Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. Eine vorherige Behandlung einschließlich Bestrahlung und/oder Chemotherapie (Bestrahlung musste mehr als 12 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1

		<p>der Therapie abgeschlossen sein), wie sie für diese ZNS-Tumorart empfohlen oder geeignet ist.</p> <ol style="list-style-type: none"> b. Mindestens einen Ort der bidimensional-messbaren Erkrankung (bestätigt durch MRT und auswertbar nach RANO-Kriterien); Größe mindestens einer der messbaren Läsion von ≥ 1 cm in jeder Dimension und auf mehr als einer Bildschicht. c. Bildgebung wurde innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss durchgeführt, während Steroidmedikation mindestens 5 Tage unmittelbar vor und während der Bildgebung stabil gehalten wurde. <ol style="list-style-type: none"> 4. 12 Jahre oder älter. 5. ECOG PS ≤ 3. Für Patienten, die in Kohorte 7 eingeschlossen wurden, war ein KPS von 50 erforderlich. 6. Archiviertes Tumorgewebe: Wenn bekannt ist, dass kein Gewebe archiviertes Tumorgewebe zur Verfügung steht, sollte eine Tumorbiopsie in der Studie durchgeführt werden (wenn sie sicher durchgeführt werden kann). 7. Adäquate Organfunktion definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. ALT und AST $< 2,5 \times$ ULN oder ALT und AST $< 5 \times$ ULN, falls die Leberfunktionsstörungen auf die zugrunde liegende Malignität zurückzuführen waren. b. Gesamt-Bilirubin $< 2,5 \times$ ULN (außer bei biliärer Obstruktion). Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Gilbert-Syndrom und einer isolierten Erhöhung des indirekten Bilirubins waren geeignet. c. Serumkreatinin $< 2,0 \times$ ULN oder eGFR ≥ 30 mL/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault Formel: $\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dL)} \times 72} \times 0,85$ (bei weiblichen Patienten) 8. Fähigkeit zur Einhaltung (oder für den Vormund zur Sicherstellung der Einhaltung) der ambulanten Behandlung, der Laborüberwachung und der erforderlichen Klinikbesuche für die Dauer der Studienteilnahme. 9. Bereitschaft von Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, während der Behandlungsdauer und bis zu drei Monate nach Abschluss der Studie eine übliche und wirksame Empfängnisverhütung zu verwenden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prüfpräparat oder Krebstherapie innerhalb von 2 Wochen oder fünf Halbwertszeiten vor dem geplanten Beginn von Larotrectinib, je nachdem, was kürzer war und Erholung von klinisch signifikanten Toxizitäten dieser Therapie. 2. Vorherige Progression bei Erhalt eines zugelassenen oder in der klinischen Prüfung befindlichen Tyrosinkinase-Hemmers, der auf TRK abzielt. Patienten, die weniger als 28 Tage lang behandelt wurden und wegen Unverträglichkeit oder Toxizität abgebrochen haben, waren teilnahmeberechtigt.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Symptomatische oder instabile Hirnmetastasen (Hinweis: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt). Patienten mit primären ZNS-Tumoren waren zugelassen.</p> <p>4. Unkontrollierte simultane Malignität, die die Beurteilung der Wirksamkeit von Larotrectinib beeinflussen könnte. Zu den zulässigen Erkrankungen gehören unter anderem Gebärmutterhals-, Brust- oder Hautkarzinom, oberflächliches Blasenkarzinoms, begrenztes Prostatakarzinom, Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut.</p> <p>5. Aktive unkontrollierte systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion, instabile kardiovaskuläre Erkrankung oder andere systemische Erkrankungen, die die Einhaltung der Studienprozeduren einschränken würden. Instabile kardiovaskuläre Erkrankung ist definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Anhaltende unkontrollierte Hypertonie definiert als systolischer Blutdruck >150 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg trotz blutdrucksenkender Therapie b. Myokardinfarkt innerhalb von drei Monaten ab Screening c. Schlaganfall innerhalb von drei Monaten ab Screening <p>6. Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankungen, die die orale Absorption beeinträchtigen.</p> <p>7. Unfähigkeit, die Behandlung mit einem starken CYP3A4 Inhibitor oder Induktor vor Behandlungsstart abzusetzen.</p> <p>8. Schwangerschaft oder Stillen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit Studienzentren in Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Japan, Süd-Korea, Portugal, Singapur, Spanien, USA, China (geplant), UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention:</u> Larotrectinib 100 mg BID wurde oral als Kapsel oder als Lösung verabreicht. Die Zykluslänge betrug 28 Tage.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Einzelne Patienten setzten die Behandlung mit Larotrectinib bis zum Progress, einer inakzeptablen Toxizität, Widerruf der Einverständniserklärung oder Tod fort. Patienten mit Progression konnten mit Larotrectinib weiterbehandelt werden, wenn sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der fortgeführten Studienbehandlung zogen und die Fortsetzung der Behandlung vom Sponsor genehmigt wurde.</p> <p><u>Dosis und Art der Verabreichung:</u> Larotrectinib lag als Hartgelatine kapsel in zwei Stärken vor: 25 mg und 100 mg. Beide Kapselstärken waren deckend weiß und unterschieden sich in ihrer Größe. Larotrectinib lag auch als orale Lösung für Patienten, die keine Kapseln schlucken konnten, vor. Die Lösung war klar, gelb bis rötlich gefärbt, in einer Konzentration von 20 mg/mL.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Primärer Endpunkt war das Gesamtansprechen definiert als bestätigtes CR oder PR gemäß RECIST v1.1 oder RANO-Kriterien gemäß Einschätzung des Prüfarztes. Bestätigtes CR oder PR wurde definiert als wiederholte Response-Bewertung nicht weniger als 28 Tage nachdem die Responsekriterien das erste Mal erfüllt waren.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BOR gemäß Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST v1.1 oder RANO-Kriterien, abhängig von der Tumorart. • DOR für Patienten mit bestätigtem CR oder PR als BOR gemäß IRC und Prüfarzt-Einschätzung. DOR ist definiert als die Anzahl an Monaten vom Start des CR oder PR (je nachdem, welches zuerst aufgezeichnet wird) bis zum ersten Datum, an dem eine wiederkehrende Erkrankung, ein Progress oder der Tod festgestellt wird. • CBR, definiert als CR, PR oder Stable Disease für mindestens 16 Wochen als BOR nach der Initiierung von Larotrectinib. • PFS, definiert als die Anzahl an Monaten von dem Beginn der Behandlung mit Larotrectinib bis zur Progression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt). • OS, definiert als die Anzahl an Monaten von dem Beginn der Behandlung mit Larotrectinib bis zum Tod aus jeglichem Grund. • Vergleich des PFS nach Beginn der Behandlung mit Larotrectinib mit dem PFS der Therapielinie, die unmittelbar vor Larotrectinib liegt (bei jedem Patienten, der eine vorherige Therapie erhalten hat). • Häufigkeit, Schweregrad und Dauer der UE inklusive aller schwerwiegenden und therapiebezogenen UE. • Veränderung im Vergleich zu Baseline von klinischen Sicherheitslaborwerten und Vitalparametern. • Sicherheit und Verträglichkeit <p>UE, die unter der Behandlung mit Larotrectinib auftraten, wurden gemäß MedDRA Version 18.1 charakterisiert, die Einteilung in Schweregrade erfolgte basierend auf der CTCAE Version 4.03.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment Version 3.0 (19. Oktober 2015)</p> <p>Die Bewertung der Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L als exploratives Ziel hinzugefügt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die tumorspezifischen Kohorten 1-7 wurde Simon's 2-Stufen Design verwendet, um zu bestimmen, ob Larotrectinib eine ausreichende Antikrebswirkung hatte, um die weitere Entwicklung für diese Tumorart zu ermöglichen. Der Einschluss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb einer Kohorte sollte vorzeitig beendet werden, falls Larotrectinib nicht ausreichend wirksam war. Die Entscheidung, den Einschluss innerhalb einer Kohorte zu beenden oder fortzusetzen, wurde unabhängig von den anderen Kohorten getroffen. Für jede Kohorte wurde ein wahres ORR von 10% oder weniger als unzureichend angesehen, um weitere Studien zu rechtfertigen (Nullhypothese), wohingegen ein wahres ORR von 30% oder mehr als ausreichend wirksam angesehen wurde (Alternativhypothese). Die Anzahl der in jeder Stufe ausgewerteten Patienten und die minimale Anzahl der Personen, die für die Fortsetzung der nächsten Stufe benötigt werden, wurden basierend auf der optimalen Version des oben genannten Designs mit 80% Power und einem einseitigen Signifikanzniveau von 10% bestimmt. Basierend auf den oben genannten Designüberlegungen sollten bis zu sieben Patienten in jede Kohorte eingeschlossen werden (Stufe 1). Wenn kein Patient ein CR oder PR aufwies (bestätigt oder unbestätigt), so wurde der Einschluss in diese Kohorte gestoppt. Andernfalls wurden 11 weitere Patienten in die Kohorte eingeschlossen (Stufe 2). Für die Bewertung des CR und PR wurde die Einschätzung des Prüfarztes verwendet. Patienten wurden mindestens zwei Monate nach Beginn der Therapie mit Larotrectinib zur Beurteilung des Ansprechens beobachtet. Der Einschluss in die zweite Stufe wurde begonnen, sobald der Einschluss in die erste Stufe beendet war und eine minimale Anzahl an Respondern beobachtet wurde. Falls die minimale Anzahl an Respondern nicht erreicht wurde, sobald der Einschluss in der ersten Stufe beendet war, wurde die Einschluss in die zweite Stufe so lange herausgezögert, bis das Kriterium zum Fortsetzen des Einschlusses erfüllt war.</p> <p>Wenn nach Abschluss der zweiten Stufe vier oder mehr der 18 eingeschlossenen Patienten einer jeden Kohorte ein CR oder PR aufweisen, dann übersteigt die wahre Ansprechrate für Larotrectinib wahrscheinlich 10%. Falls drei oder weniger Patienten ein objektives Ansprechen zum Ende der zweiten Stufe erreichen, dann liegt die wahre Ansprechrate wahrscheinlich unter 30% und eine weitere Untersuchung von Larotrectinib in dieser Kohorte könnte nicht erfolgen. Falls die wahre ORR $\leq 30\%$ für eine Kohorte wäre, dann wäre der erwartete Stichprobenumfang 12,74 mit einer Wahrscheinlichkeit von 48%, dass der Einschluss innerhalb der Kohorte am Ende der ersten Stufe beendet wird. Über die sieben krebsspezifischen Kohorten hinweg sollten mindestens 49 Patienten (Stufe 1) und maximal 126 Patienten (Stufe 1 und Stufe 2) eingeschlossen werden.</p> <p>Bis zu 25 Patienten könnten in Kohorte 8 aufgenommen werden. Wenn eine ausreichende Anzahl von Patienten mit einer gemeinsamen Krankheitshistologie in diese Kohorte aufgenommen wird, dann sollte der oben beschriebene 2-stufige Ansatz angewendet werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen wurden im Rahmen der Zulassung durchgeführt. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die in diesem Nutzendossier präsentierten Datenschnitte basieren auf den Interimanalysen vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> <i>Safety Analysis Set</i> Das Safety Analysis Set umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten. Eine Messung zu Baseline und mindestens ein Labormessung (oder eine andere sicherheitsrelevante Messung), die nach mindestens einer Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde, waren für den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschluss in die Analyse von spezifischen Sicherheitsparametern erforderlich.</p> <p><i>Full Analysis Set (FAS)</i></p> <p>Das FAS umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten. Das FAS wurde hauptsächlich für die Analyse des Tumoransprechens und für wirksamkeitsbezogene Analysen verwendet.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Deskriptive Statistiken für stetige Daten umfassten Anzahl der Beobachtungen, MW, SD, Median, Minimum und Maximum. Für diskrete Variablen basierte die deskriptive Analyse auf der Angabe der Anzahl an Patienten und den Prozentsätzen. Sofern nicht anders angegeben, wurden die KI, wenn sie dargestellt wurden, auf dem 1-seitigen 90%-Niveau konstruiert. Ereigniszeitanalysen für die Variablen DOR, PFS, OS wurden deskriptiv mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Die Schätzung der medianen Zeit und des 2-seitigen 95%-KI wurden mit Greenwood's Formel durchgeführt. Alle Analysen wurden mit SAS[®] Version 9.3 oder einer späteren Version durchgeführt. R Version 3.1.0 oder eine spätere Version wurde ebenfalls für Methoden verwendet, die nicht in SAS verfügbar waren.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine Subgruppenanalysen im SAP und CSR präspezifiziert. Für die gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <p>Präspezifizierte Subgruppen für ORR (Einschätzung gemäß IRC) für die PAS-Auswertungspopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥65 Jahre) • Pädiatrische vs. erwachsene Patienten (<18, ≥18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere) • <i>NTRK</i>-Genfusion (<i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>) • <i>NTRK</i>-Genfusion Isoform (z. B. <i>ETV6-NTRK3</i>) • Weitere zusätzliche onkogenen Aberrationen (ja, nein, unbekannt) • Primärdiagnose (gemäß standardized term) • Pathognomonische Karzinome für <i>NTRK</i>-Genfusion (IFS, sekretorisches Mammakarzinom) • Anzahl an metastatischen Krankheitslokalisationen (0,1-2, ≥3) • Anzahl an vorherigen systemischen Therapien (0, 1-2, ≥3) • BOR unter der letzten systemischen Therapie (Stable Disease, PD, CR, PR, andere) • Larotrectinib Startdosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Präspezifizierte Subgruppen für UE und SUE für die Overall Safety-Auswertungspopulation und für die Auswertungspopulation, die alle Patienten mit <i>NTRK</i>-Genfusion umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥65 Jahre) • Pädiatrische vs. erwachsene Patienten (<18, ≥18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere) • Primärdiagnose (gemäß standardized term)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 13. Oktober 2015 behandelt. Datenschnitt der Interimanalyse: 30. Juli 2018 Datenschnitt des ESMO 2019 Datenschnitts: 19. Februar 2019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend, es werden noch Patienten rekrutiert.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CLIA: Chemilumineszenz-Immunoassay; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Studienbericht; CYP: Cytochrom P450; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life Questionnaire-5Dimensions; ESMO: European Society of Medical Oncology; FAS: Full Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky Performance Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PAS: Primary Analysis Set; PD: Progression; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; QLQ C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwertbereich; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>Quelle: (13, 14, 56, 63, 92)</p>		

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

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

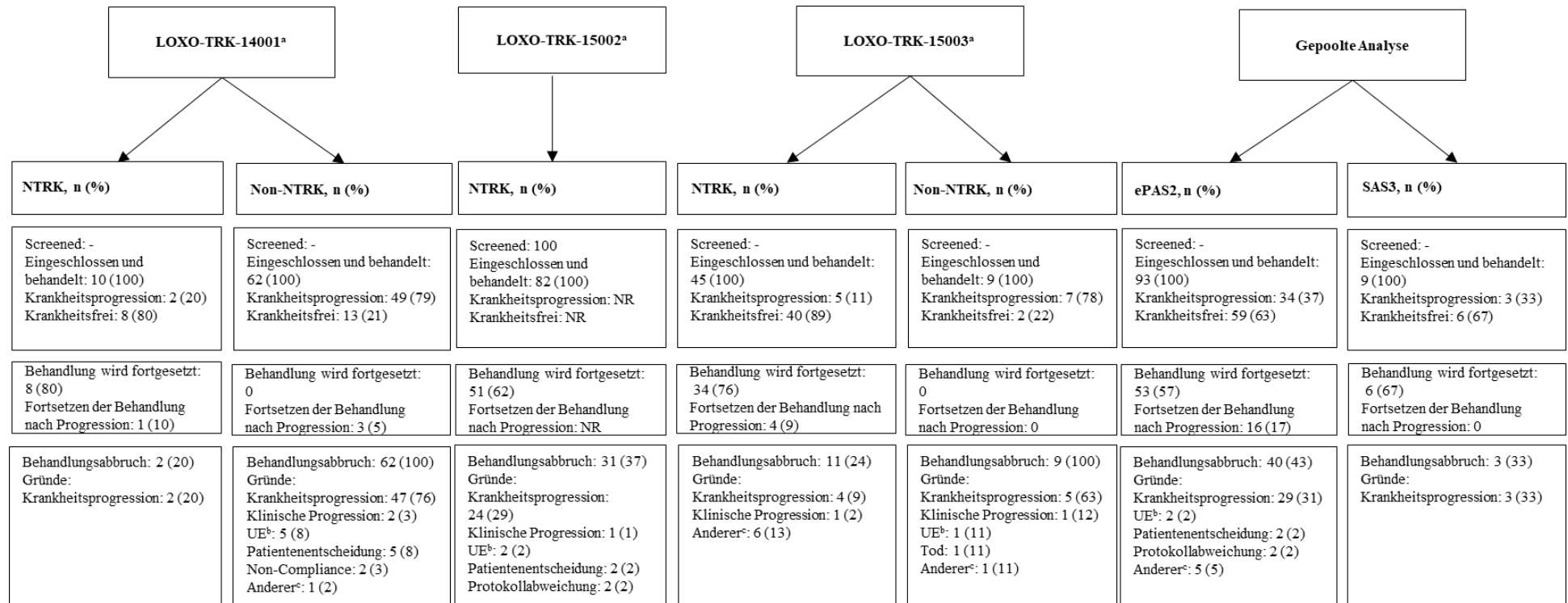


Abbildung 105: Flow-Chart für Studie LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003 und die gepoolten Analysesets ePAS2 und SAS3 (Datenschnitt: 30. Juli 2018)

a: Safety Analysis Set

b: Abbruch aufgrund UE: LOXO-TRK-14001: Synkope, Übelkeit und Erbrechen, Diagnose von akuter myeloischer Leukämie, Pleurerguss, enterokutane Fistel; LOXO-TRK-15002: Darmperforation, Lebefunktionstest Anomalien; LOXO-TRK-15003: Keine Verbesserung der Grad 3 Alanin-Aminotransferase zum Ausgangswert

c: LOXO-TRK-15003: Abbruch wegen chirurgischer Resektion (N=2), Abbruch wegen klarer/negative Ränder nach Resektion (N=4)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; NR: Nicht berichtet; SAS: Supplementary Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (71)

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LOXO-TRK-15003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Phase-I</u> Das primäre Ziel war die Bestimmung der Sicherheit und der DLT von Larotrectinib bei überwiegend pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem solidem Tumor oder primären ZNS-Tumoren. Zu den sekundären Zielen gehörten die pharmakokinetische Charakterisierung, die Identifizierung der maximal verträglichen Dosis (MTD) und/oder der geeigneten Dosis Larotrectinib, die Beschreibung der Antitumoraktivität, sowie die Untersuchung von Schmerzen und Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Patientenpopulation.</p> <p><u>Phase-II</u> Das primäre Ziel war die Bestimmung der ORR bei überwiegend pädiatrischen Patienten, die Larotrectinib erhalten, und ein fortgeschrittenes Karzinom mit <i>NTRK</i>-Fusion aufweisen. Zu den sekundären Zielen gehörte die Erhebung weiterer Wirksamkeitsparameter wie DOR sowie die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Larotrectinib.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, offene, Phase-I/II-Studie</p> <p><u>Phase-I:</u> Sequentielle Kohorten-Dosiseskalationsstudie; Larotrectinib wurde BID verabreicht; es wurden zwischen 3 und 9 Patienten mit einer von fünf geplanten Dosierungen, oder bis die MTD erreicht wurde, behandelt. In der Phase-I der Dosiseskalation wurden die Patienten sequentiell (nicht randomisiert) den vorgegebenen Dosierungen zugeordnet.</p> <p>Nach Identifizierung der optimalen Dosierung wurde eine Phase-I-Erweiterungskohorte mit bis zu 18 Patienten geplant, um das Sicherheitsprofil weiter zu definieren.</p> <p><u>Phase-II:</u> Einschluss von drei verschiedenen Kohorten: Patienten mit infantilem Fibrosarkom, Patienten mit anderen extrakraniellen soliden Tumoren, Patienten mit primären ZNS-Tumoren</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab folgende Änderungen des Protokolls:</p> <p>Version 2.0 (7. Dezember 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die erforderlichen pädiatrischen Dosen, die für die Anpassung an die Exposition von Erwachsenen erforderlich waren, wurden auf der Grundlage von PK-Vorhersagen angepasst. Der erforderliche Stichprobenumfang zur Charakterisierung der MTD stieg von 24 auf 36 Patienten. PK-Probe wurde unmittelbar vor der zweiten Dosis im Zyklus 1 hinzugefügt. <p>Version 3.0 (13. Januar 2016)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kongenitales mesoblastisches Nephrom wurde zu den Einschlusskriterien hinzugefügt aufgrund der Ähnlichkeit zu IFS und hoher <i>NTRK</i>-Genfusionsinzidenz. • Hinzufügen von Blutabnahmen für genomische DNA und zellfreie DNA • Verfahren zur Dosisänderungen für bestimmte Toxizitäten wurden angepasst. <p>Version 4.0 (4. Februar 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung der Dauer für die Dosisverzögerung zur Erholung von Toxizität von 28 auf 21 Tage. <p>Version 5.0 (12. September 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Studiendesign wurde von Phase-I auf Phase-I/II geändert, wobei 3 Kohorten von pädiatrischen Patienten mit <i>NTRK</i>-Fusionen (ca. 10 Patienten pro Kohorte), bestehend aus IFS, extrakraniellen soliden Tumoren und primären ZNS-Tumoren, eingeschlossen wurden. Die Ziele der Phase-II in Bezug auf die Antitumoraktivität wurden hinzugefügt und die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst. • Phase-I Expansionskohorte mit bis zu 18 zusätzlichen Patienten kann zur weiteren Bestimmung der Sicherheit aufgenommen werden; dies kann parallel zu den Phase-II Kohorten erfolgen. • SimCyp PK-Modellierung wurde für die Bestimmung der Larotrectinib Dosis wurde nicht weiter verfolgt; ein Körperoberflächen-basierter Ansatz wurde eingeführt. Die höchste Dosis durfte nicht höher sein, als die höchste sichere Dosis in den laufenden Studien an erwachsenen Patienten. • Patienten mit Progression konnten die Behandlung mit Larotrectinib weiterführen; alternativ durften Patienten die Behandlung temporär absetzen. • Patienten mit IFS ohne definitive Operation, waren für die Studie geeignet. Diese und andere ansprechende Patienten mit einer Resterkrankung, die für eine Operation geeignet waren, durften eine Resektion erhalten und blieben in der Studie. • Palliative Bestrahlung war erlaubt, diese Bereiche durften aber nicht zur Beurteilung des objektiven Ansprechens verwendet werden, zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs durften sie verwendet werden. • Zusätzliche Sammlung von PK-Proben. • Bestimmungen zum Langzeit-Follow-up wurden hinzugefügt. • Der statistische Abschnitt wurde geändert aufgrund der Einführung der Phase-II; zusätzlich Updates in Phase-I. <p>Version 6.0 (4. November 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale Larotrectinib Dosis wurde auf 100 mg BID gesetzt, unabhängig von der Körperoberfläche.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 7.0 (8. Februar 2017) <ul style="list-style-type: none"> • Für Zyklus 13 und höher wurden erforderliche Assessments geändert. • Anweisungen für die Krankheitsbewertungen und mögliche Wiederbehandlung mit Larotrectinib bei Patienten mit chirurgischer Resektion wurden gegeben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die in Phase-I eingeschlossen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten zwischen 1 und 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor oder primärem ZNS-Tumor mit Rezidiv oder Progress oder ohne Ansprechen auf verfügbare Therapien, für die es keine Standardtherapien oder verfügbare kurative systemische Therapien gibt; oder • Patienten, die mindestens einen Monat alt sind mit Malignität und einer dokumentierten <i>NTRK</i>-Fusion mit Progress oder Nichtansprechen auf verfügbare Therapien und für die es keine Standardtherapien oder verfügbare kurative systemische Therapien gibt; oder • Lokal fortgeschrittenes IFS, das nach Einschätzung des Prüfarztes eine entstellende Operation oder eine Amputation der Gliedmaßen benötigen würde, um eine vollständige chirurgische Resektion zu erreichen. Patienten, die in Phase-II eingeschlossen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mindestens einen Monat alt sind mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem IFS; Patienten mit lokalem IFS, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine entstellende Operation oder eine Amputation der Gliedmaßen benötigen, um eine vollständige chirurgische Resektion zu erreichen; oder • Patienten zwischen einem Monat und 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem Tumor oder primärem ZNS-Tumor mit Rezidiv oder Progress oder ohne Ansprechen auf verfügbare Therapien, für die es keine Standardtherapien oder verfügbare kurative systemische Therapien gibt und für die eine <i>NTRK</i>-Genfusion vorliegt; oder • Phase-II und Phase-I (Expansionsphase): Personen über 21 Jahre mit einer für einen pädiatrischen Patienten typischen Tumordiagnose und Histologie und einer <i>NTRK</i>-Fusion können vom

		<p>Sponsor zur Aufnahme in die Studie zugelassen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Patienten mit primären ZNS-Tumoren oder zerebralen Metastasen: <ul style="list-style-type: none"> • Neurologisch stabil für mindestens 7 Tage vor dem Studieneinschluss • Dürfen innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss keine erhöhte Dosen von Steroiden benötigt haben, um die ZNS-Symptome zu behandeln. 3. Histologischer Nachweis der Malignität bei Erstdiagnose oder Rezidiv (mit Ausnahme der Patienten mit intrinsischen Hirnstammtumoren oder anderen seltenen ZNS-Malignitäten). 4. Messbare oder auswertbare Erkrankung gemäß RECIST- oder RANO-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Phase-I: Patienten können nur eine auswertbare Erkrankung haben • Phase-II: Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion aufweisen. 5. Karnofsky (16 Jahre oder älter) oder Lansky (jünger als 16 Jahre) Performance Score von mindestens 50. 6. Erholung von den Toxizitäten früherer Krebstherapien 7. Neue oder archivierte Tumorgewebeprobe für Patienten mit biopsierbaren Tumoren verfügbar. 8. Adäquater hämatologischer Status für Patienten ohne bekannte Knochenmarkbeteiligung <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ • Thrombozytenanzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ (Transfusionen erlaubt) • Hämoglobin $\geq 8,0 \text{ g/dL}$ (Transfusionen erlaubt) 9. Hämatologischer Status für Patienten mit Knochenmarkbeteiligung <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 0,75 \times 10^9/L$ • Thrombozytenanzahl $\geq 50 \times 10^9/L$ (Transfusionen erlaubt) • Hämoglobin $\geq 8,0 \text{ g/dL}$ (Transfusionen erlaubt) <p>Diese Patienten waren für die hämatologische DLT nicht auswertbar.</p> 10. Adäquate Nieren- und Leberfunktion: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ für die Altersgruppe (Patienten mit Gilbert-Syndrom können mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen werden) • ALT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • eGFR $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Serumkreatinin nach alters- und geschlechterspezifischen Kriterien 11. Fähigkeit zur Einhaltung der ambulanten Behandlung, der Laborüberwachung und der erforderlichen Klinikbesuche für die Dauer der Studienteilnahme. 12. Bereitschaft von Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, während der Behandlungsdauer und bis zu
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>drei Monate nach Abschluss der Studie eine übliche und wirksame Empfängnisverhütung zu verwenden.</p> <p>13. Fähigkeit, Kapseln oder Flüssigkeiten zu schlucken oder eine Nasen- oder Magensonde zu verwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Große Operation innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 des ersten Behandlungszyklus. 2. Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Vorgeschichte eines Myokardinfarkts innerhalb von sechs Monaten vor Tag 1 des ersten Zyklus, andauernde Kardiomyopathie, aktuell verlängertes QTc-Intervall von mehr als 480 ms. 3. Aktive unkontrollierte systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion. 4. Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankungen, die die orale Absorption beeinträchtigen. 5. Derzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A4 Inhibitor oder Induktor. 6. Schwangerschaft oder Stillen 7. Phase-II: Vorherige Progression bei Erhalt eines Tyrosinkinase-Hemmers, der auf TRK abzielt, einschließlich Entrectinib, Crizotinib, und Lestaurtanib (Patienten, die einen TRK-Inhibitor für weniger als 28 Tage erhielten und aufgrund einer Unverträglichkeit abgesetzt haben, sind geeignet).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit Studienzentren in Australien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Süd-Korea, Spanien, Schweden, Schweiz, UK, USA, Polen, China (geplant), Japan, Israel (geplant), Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention:</u> Larotrectinib wird oral als Kapsel oder als Lösung BID verabreicht. In der Phase-I der Dosisescalation wurden die Patienten sequentiell den vorgegebenen Dosierungen zugeordnet. In der Expansionsstudie der Phase-I und in der Phase-II wurden alle Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt, die in der Dosisescalation als sicher eingestuft wurde.</p> <p>Dosis-Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: 9,6-55,0 mg/m² • Kohorte 2: 17,3-120,0 mg/m² • Kohorte 3: 100 mg/m² BID (maximale Dosis 100 mg BID) <p>Zunächst wurde für Kohorte 1 und Kohorte 2 ein physiologisch basierter PK-Ansatz (SimCyp[®]) verwendet, um die individuelle Dosis (in mg/m²) zu bestimmen, welche das Alter und die Körperoberfläche berücksichtigt, mit der Absicht, die Dosen an die zuvor als sicher eingestuften Dosen für erwachsene Patienten anzupassen. Für die Kohorten 1 und 2 waren die äquivalenten n Dosen bei erwachsenen Patienten 100 mg BID und 150 mg BID. Das Dosierungsschema wurde anschließend</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf einen einfachen Körperoberfläche-basierten Ansatz umgestellt (Kohorte 3).</p> <p><u>Dosis und Art der Verabreichung</u></p> <p>Larotrectinib lag als Hartgelatine kapsel in zwei Stärken vor: 25 mg und 100 mg. Beide Kapselstärken waren deckend weiß und unterschieden sich in ihrer Größe. Larotrectinib lag auch als orale Lösung für Patienten, die keine Kapseln schlucken konnten, vor. Die Lösung war klar, gelb bis rötlich gefärbt, in einer Konzentration von 20 mg/mL. Vor der Verfügbarkeit der Formulierung als Lösung lag Larotrectinib als rötlich-oranges Pulver vor, das zu einer oralen Lösung von 20 mg/mL zusammengefügt werden konnte.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>Einzelne Patienten setzten die Behandlung mit Larotrectinib bis zur Progression, einer inakzeptablen Toxizität oder einem anderen Grund für den Abbruch der Behandlung fort.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Phase-I</u></p> <p><i>Primärer Endpunkt</i></p> <p>Der primäre Endpunkt des Phase-I-Teils der Studie war die Häufigkeit von UEs, einschließlich derjenigen, die als DLT eingestuft wurden, sowie Labor- und andere Sicherheitsbewertungen.</p> <p><i>Sekundäre Endpunkte</i></p> <p>Sekundäre Endpunkte waren ORR, DOR, andere Messungen der Antitumor-Wirksamkeit, pharmakokinetische Variablen, Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p><u>Phase-II</u></p> <p><i>Primärer Endpunkt</i></p> <p>Der primäre Endpunkt des Phase-II-Teils der Studie war ORR basierend auf den RECIST-Kriterien Version 1.1 für solide Tumore und RANO-Kriterien für ZNS-Tumore.</p> <p><i>Sekundäre Endpunkte</i></p> <p>Sekundäre Endpunkte waren DOR sowie Sicherheitsvariablen bei der für die Bewertung der Phase-II gewählten Dosis.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Phase-I</u></p> <p>Bis zu 6 Patienten, die für die Sicherheitsauswertung geeignet waren, wurden in jede Kohorte aufgenommen basierend auf einem Phase-I “rolling 6 design”. Ausnahme bildeten die Kohorten 3, 4 und 5, die bis zu 9 Patienten aufnehmen konnten, um die Voraussetzung von mindestens 3 Patienten für die BSA-Kriterien zu erfüllen. Es wurde erwartet, dass bis zu 36 Patienten benötigt werden, um die MTD- oder optimale Phase-II-Dosis für Larotrectinib zu definieren. Die tatsächliche Anzahl an eingeschlossenen Patienten hängt von dem Sicherheitsprofil ab.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach der Dosis-Eskalation sollten ca. 12-18 Patienten mit spezifischen Anomalien in den <i>NTRK</i> -Genen oder Proteinen in die Expansionskohorte eingeschlossen werden, um zusätzliche Informationen über Sicherheit, PK und Antitumorinformation bei der empfohlenen Phase-I-Dosis bereitzustellen. <u>Phase-II</u> Ca. 10 Patienten sollten in jede der Phase-II-Kohorten eingeschlossen werden: IFS, andere extrakraniale solide Tumore mit dokumentierter <i>NTRK</i> -Genfusion und primäre ZNS-Tumore mit dokumentierter <i>NTRK</i> -Genfusion.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen wurden im Rahmen der Zulassung durchgeführt. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt. Die in diesem Nutzendossier präsentierten Datenschnitte basieren auf den Interimanalysen vom 30. Juli 2018 und 19. Februar 2019
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p><i>Safety Analysis Set</i> Das Safety Analysis Set umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten.</p> <p><i>Full Analysis Set (FAS)</i> Das FAS umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib erhielten. Das FAS entspricht damit dem Safety Analysis Set und wurde hauptsächlich für die Analyse des Tumorsprechens und andere wirksamkeitsbezogene Analysen verwendet.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Deskriptive Statistik wurde verwendet, um die Patienten-Disposition, die Demografie, andere Baseline-Charakteristika und Arzneimittelexposition zu beschreiben.</p> <p>Die Berechnung der ORR basierte auf dem Anteil an Patienten mit CR oder PR als BOR. Zusätzlich zur ORR wurde ein 1- und 2-seitiges KI angegeben. Die DOR wurde für Patienten, die ein CR oder PR als BOR erreichten, berechnet. Die DOR wurde deskriptiv anhand der Kaplan-Meier Methode zusammengefasst inkl. 95%-KI.</p> <p>Tabellarische Zusammenfassungen wurden für die UE, therapiebezogene UE, UE nach maximalem Schweregrad, Änderungen der Studienmedikation, Schwere UE und UE vom CTCAE-Grad 5 präsentiert.</p> <p>Die beobachtete DLT-Rate in jeder Kohorte wurde durch den Anteil der jeweiligen Patienten berechnet. Laborvariablen und Vitalzeichen wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden keine Subgruppenanalysen im SAP und CSR präspezifiziert. Für die gepoolte Analyse der Studien LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002 und LOXO-TRK-15003 wurden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <p>Präspezifizierte Subgruppen für ORR (Einschätzung gemäß IRC) für die PAS-Auswertungspopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥65 Jahre) • Pädiatrische vs. erwachsene Patienten (<18, ≥18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere) • <i>NTRK</i>-Genfusion (<i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>) • <i>NTRK</i>-Genfusion Isoform (z. B. <i>ETV6-NTRK3</i>) • Weitere zusätzliche onkogenen Aberrationen (ja, nein, unbekannt) • Primärdiagnose (gemäß standardized term) • Pathognomonische Karzinome für <i>NTRK</i>-Genfusion (IFS, sekretorisches Mammakarzinom) • Anzahl an metastatischen Krankheitslokalisationen (0,1-2, ≥3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an vorherigen systemischen Therapien (0, 1-2, ≥ 3) BOR unter der letzten systemischen Therapie (Stable Disease, PD, CR, PR, andere) Larotrectinib Startdosis Präspezifizierte Subgruppen für UE und SUE für die Overall Safety-Auswertungspopulation und für die Auswertungspopulation, die alle Patienten mit <i>NTRK</i> -Genfusion umfasst: <ul style="list-style-type: none"> Alter (<2, 2-<6, 6-<12, 12-<18, 18-<65, ≥ 65 Jahre) Pädiatrische vs. erwachsene Patienten (<18, ≥ 18 Jahre) Geschlecht (männlich, weiblich) Abstammung (kaukasisch, asiatisch, dunkelhäutig/ afro-amerikanisch, andere) Primärdiagnose (gemäß standardized term)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 16. Dezember 2015 eingeschlossen. Datenschnitt der Interimanalyse: 30. Juli 2018; Datenschnitt des ESMO 2019 Datenschnitts: 19. Februar 2019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch laufend, es werden noch Patienten rekrutiert.
<p>a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CSR: Klinischer Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Gesamtansprechens; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESMO: European Society of Medical Oncology; FAS: Full Analysis Set; IFS: Infantiles Fibrosarkom; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MTD: Maximal verträgliche Dosis; <i>NTRK</i>: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ORR: Gesamtansprechrage; PAS: Primary Analysis Set; PD: Progression; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRK: Tropomyosin-Rezeptor-Kinase; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwertbereich; ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: (13, 14, 58, 64, 93)</p>		

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

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

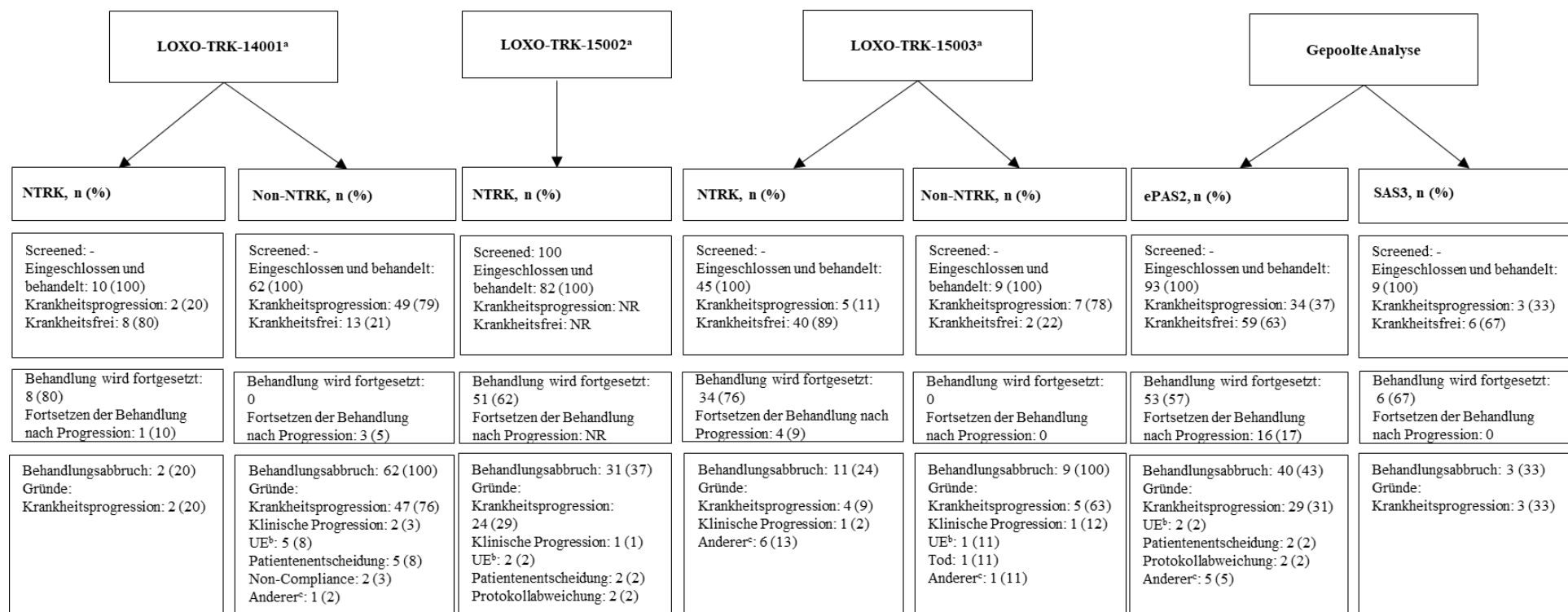


Abbildung 106: Flow-Chart für Studie LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003 und die gepoolten Analysesets ePAS2 und SAS3 (Datenschnitt: 30. Juli 2018)

a: Safety Analysis Set

b: Abbruch aufgrund UE: LOXO-TRK-14001: Synkope, Übelkeit und Erbrechen, Diagnose von akuter myeloischer Leukämie, Pleurerguss, enterokutane Fistel; LOXO-TRK-15002: Darmperforation, Lebefunktionstest Anomalien; LOXO-TRK-15003: Keine Verbesserung der Grad 3 Alanin-Aminotransferase zum Ausgangswert

c: LOXO-TRK-15003: Abbruch wegen chirurgischer Resektion (N=2), Abbruch wegen klarer/negative Ränder nach Resektion (N=4)

ePAS: Extended Primary Analysis Set; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; NR: Nicht berichtet; SAS: Supplementary Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (71)

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 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOXO-TRK-14001

Studie: LOXO-TRK-14001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Protocol LOXO-TRK-14001	A
A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Adult Patients with Solid Tumors	
Statistical Analysis Plan	B
Integrated Summary of Efficacy Larotrectinib (LOXO-101)	
Statistical Analysis Plan	C
Integrated Summary of Safety Larotrectinib (LOXO-101)	

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 LOXO-TRK-14001 ist eine einarmige Studie. (A, B, 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:

Nicht zutreffend. Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine einarmige Studie. (A, B, 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:

Nicht zutreffend. Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine einarmige Studie. (A, B, C)

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

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

Neben dem einarmigen, offenen Studiendesign finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B, C)

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Intraindividuelle Vergleich des Progressionsfreien Überlebens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

In der primären Analyse wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting untersucht. Dadurch liegt eine homogenere Population in Bezug auf das Setting und die vorherige Behandlung vor. Für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium gibt es je nach Tumorart diverse Behandlungsoptionen, teilweise mit kurativer Absicht. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium betrachtet werden.

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

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

Eine unterschiedliche Ersetzung fehlender Werte für die TTP unter der Vortherapie wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 1 untersucht.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Zeit bis zum besten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-14001 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOXO-TRK-15002

Studie: LOXO-TRK-15002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Protocol LOXO-TRK-15002	A
A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with <i>NTRK</i> Fusion-Positive Tumors	
Statistical Analysis Plan	B
Integrated Summary of Efficacy Larotrectinib (LOXO-101)	
Statistical Analysis Plan	C
Integrated Summary of Safety Larotrectinib (LOXO-101)	

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 LOXO-TRK-15002 ist eine einarmige Studie. (A, B, 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:

Nicht zutreffend. Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine einarmige Studie. (A, B, 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:

Nicht zutreffend. Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine einarmige Studie. (A, B, C)

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

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

Neben dem einarmigen, offenen Studiendesign finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B, C)

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Intraindividuelle Vergleich des Progressionsfreien Überlebens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

In der primären Analyse wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting untersucht. Dadurch liegt eine homogenere Population in Bezug auf das Setting und die vorherige Behandlung vor. Für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium gibt es je nach Tumorart diverse Behandlungsoptionen, teilweise mit kurativer Absicht. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium betrachtet werden.

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

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

Eine unterschiedliche Ersetzung fehlender Werte für die TTP unter der Vortherapie wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 1 untersucht.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Zeit bis zum besten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und FACES**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15002 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LOXO-TRK-15003

Studie: LOXO-TRK-15003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Protocol LOXO-TRK-15003 A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors	A
Statistical Analysis Plan Integrated Summary of Efficacy Larotrectinib (LOXO-101)	B
Statistical Analysis Plan Integrated Summary of Safety Larotrectinib (LOXO-101)	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 LOXO-TRK-15003 ist eine einarmige Studie. (A, B, 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:

Nicht zutreffend. Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine einarmige Studie. (A, B, 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:

Nicht zutreffend. Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine einarmige Studie. (A, B, C)3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B, C)

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

Neben dem einarmigen, offenen Studiendesign finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B, C)

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Intraindividuelle Vergleich des Progressionsfreien Überlebens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

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

In der primären Analyse wurden alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten Setting untersucht. Dadurch liegt eine homogenere Population in Bezug auf das Setting und die vorherige Behandlung vor. Für Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium gibt es je nach Tumorart diverse Behandlungsoptionen, teilweise mit kurativer Absicht. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn alle Patienten mit mindestens einer Vortherapie im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium betrachtet werden.

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

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

Eine unterschiedliche Ersetzung fehlender Werte für die TTP unter der Vortherapie wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 1 untersucht.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Zeit bis zum besten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

Endpunkt: Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und FACES**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Die Studie LOXO-TRK-15003 ist eine offene, einarmige Studie. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ erfolgt nicht, aufgrund des Vorliegens einer einarmigen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Anhang 4-G1: EORTC QLQ-C30	539
Anhang 4-G2: EQ-5D-5L	558
Anhang 4-G3: PedsQL.....	568

Anhang 4-G1: EORTC QLQ-C30

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
BASELINE									
Baseline									
n	48	48	48	48	48	48	48	48	48
Mean (SD)	22.9 (30.10)	87.2 (18.59)	11.1 (22.10)	10.4 (17.06)	22.9 (29.30)	80.4 (16.97)	35.9 (25.65)	30.6 (38.80)	11.1 (20.72)
Median	0	100	0	0	0	83	33	0	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 17	0, 33	0, 33	71, 92	22, 50	0, 50	0, 17
Min, max	0, 100	17, 100	0, 100	0, 67	0, 100	17, 100	0, 100	0, 100	0, 83
CYCLE 3 DAY 1									
Baseline									
n	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	17.9 (26.32)	88.5 (15.84)	7.7 (17.87)	8.5 (14.75)	24.8 (30.32)	82.5 (13.76)	33.3 (24.58)	33.3 (38.99)	8.5 (18.29)
Median	0	100	0	0	0	83	33	33	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	67, 92	22, 44	0, 67	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value									
n	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	2.6 (9.00)	87.2 (19.67)	6.8 (13.64)	9.4 (20.16)	20.5 (24.92)	86.1 (16.92)	25.6 (22.10)	21.4 (31.98)	1.7 (6.39)
Median	0	100	0	0	0	92	22	0	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	0, 0	0, 33	75, 100	11, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	17, 100	0, 33	0, 100	0, 100	25, 100	0, 89	0, 100	0, 33
Change									
n	39	39	39	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	-15.4 (27.41)	-1.3 (18.88)	-0.9 (20.92)	0.9 (22.28)	-4.3 (31.70)	3.6 (19.10)	-7.7 (28.52)	-12.0 (32.88)	-6.8 (19.39)
Median	0	0	0	0	0	0	-11	0	0
Q1, Q3	-33, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-33, 0	-8, 17	-33, 11	0, 0	0, 0
Min, max	-100, 33	-67, 50	-67, 33	-33, 67	-100, 100	-67, 42	-78, 67	-100, 67	-67, 33
CYCLE 5 DAY 1									
Baseline									
n	35	35	35	35	35	35	35	35	35
Mean (SD)	17.1 (27.26)	90.5 (14.17)	9.5 (19.08)	9.5 (15.28)	21.0 (28.11)	82.6 (13.91)	32.1 (24.81)	32.4 (39.18)	9.0 (18.23)
Median	0	100	0	0	0	83	33	33	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	67, 92	11, 44	0, 67	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67

A-2

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite.

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
Analysis Value									
n	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	3.7 (10.62)	90.7 (19.70)	11.1 (17.82)	9.3 (15.14)	14.8 (23.16)	89.1 (14.61)	20.7 (21.77)	20.4 (33.12)	2.8 (7.45)
Median	0	100	0	0	0	96	17	0	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 33	0, 33	0, 33	83, 100	0, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	17, 100	0, 67	0, 33	0, 67	42, 100	0, 78	0, 100	0, 33
Change									
n	35	35	35	35	35	35	35	35	35
Mean (SD)	-13.3 (30.46)	-0.0 (21.39)	1.0 (22.12)	0.0 (18.08)	-6.7 (26.57)	7.1 (18.21)	-12.4 (26.92)	-11.4 (34.25)	-6.2 (16.21)
Median	0	0	0	0	0	8	-11	0	0
Q1, Q3	-33, 0	0, 17	0, 0	0, 0	-33, 0	0, 17	-33, 11	-33, 0	-17, 0
Min, max	-100, 33	-67, 50	-67, 67	-33, 33	-67, 67	-33, 42	-78, 44	-100, 67	-67, 17
CYCLE 7 DAY 1									
Baseline									
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	20.0 (28.50)	91.1 (14.34)	10.0 (19.87)	10.0 (15.54)	20.0 (28.50)	81.7 (13.91)	32.6 (26.57)	33.3 (39.15)	9.4 (18.92)
Median	0	100	0	0	0	83	33	33	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	67, 92	11, 44	0, 67	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value									
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31
Mean (SD)	11.8 (26.59)	88.7 (22.11)	8.6 (21.03)	8.6 (17.14)	16.1 (25.63)	88.2 (13.74)	25.4 (25.69)	22.6 (31.49)	3.2 (9.05)
Median	0	100	0	0	0	92	22	0	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	0, 0	0, 33	75, 100	0, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 100	17, 100	0, 100	0, 67	0, 100	50, 100	0, 100	0, 100	0, 33
Change									
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	-7.8 (35.75)	-2.8 (20.57)	-1.1 (23.95)	-1.1 (20.50)	-3.3 (31.98)	6.1 (17.08)	-7.4 (28.04)	-10.0 (29.23)	-6.1 (17.77)
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-33, 0	-8, 17	-33, 11	-33, 0	0, 0
Min, max	-100, 100	-83, 33	-67, 67	-33, 67	-67, 100	-25, 42	-56, 78	-100, 33	-67, 33

A-3

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
CYCLE 9 DAY 1									
Baseline									
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29
Mean (SD)	17.2 (27.63)	90.2 (15.12)	6.9 (16.38)	10.3 (15.69)	19.5 (28.89)	81.9 (13.56)	30.3 (24.65)	34.5 (41.29)	8.0 (17.60)
Median	0	100	0	0	0	83	22	33	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	75, 92	11, 44	0, 67	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value									
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29
Mean (SD)	8.0 (17.03)	88.5 (18.42)	8.0 (17.03)	5.7 (17.97)	16.1 (24.59)	85.0 (21.61)	27.6 (22.93)	29.9 (34.90)	5.2 (11.87)
Median	0	100	0	0	0	92	22	33	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	0, 0	0, 33	75, 100	11, 44	0, 67	0, 0
Min, max	0, 67	33, 100	0, 67	0, 67	0, 100	8, 100	0, 78	0, 100	0, 50
Change									
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29
Mean (SD)	-9.2 (30.73)	-1.7 (17.45)	1.1 (22.68)	-4.6 (21.31)	-3.4 (33.74)	3.1 (20.96)	-2.7 (26.50)	-4.6 (40.56)	-2.9 (14.13)
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	-3, 17	-11, 11	-33, 0	0, 0
Min, max	-100, 67	-50, 33	-67, 67	-33, 67	-100, 67	-58, 42	-67, 56	-67, 100	-50, 33
CYCLE 11 DAY 1									
Baseline									
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	23.8 (31.87)	88.1 (15.94)	9.5 (21.46)	12.7 (16.59)	23.8 (28.17)	79.4 (13.85)	38.6 (27.80)	33.3 (42.16)	9.5 (17.93)
Median	0	100	0	0	0	75	33	0	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	67, 92	22, 56	0, 67	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 67	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value									
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	4.8 (11.95)	86.5 (16.35)	7.9 (14.55)	12.7 (19.65)	19.0 (30.86)	83.3 (17.87)	29.1 (20.02)	22.2 (33.88)	5.6 (12.17)
Median	0	83	0	0	0	83	33	0	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	67, 100	22, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	50, 100	0, 33	0, 67	0, 100	42, 100	0, 78	0, 100	0, 50

A-4

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
Change									
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	-19.0 (30.86)	-1.6 (17.40)	-1.6 (28.82)	0.0 (21.08)	-4.8 (32.12)	4.0 (23.51)	-9.5 (34.48)	-11.1 (43.89)	-4.0 (18.93)
Median	0	0	0	0	0	8	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	0, 17	0, 0	0, 0	-33, 0	0, 17	-33, 11	-33, 0	-17, 0
Min, max	-100, 33	-50, 17	-67, 33	-33, 33	-67, 67	-58, 42	-67, 44	-100, 67	-50, 50
CYCLE 13 DAY 1									
Baseline									
n	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean (SD)	22.7 (31.52)	88.6 (15.76)	9.1 (21.04)	12.1 (16.41)	25.8 (32.42)	78.8 (12.79)	36.4 (28.52)	30.3 (41.03)	9.1 (17.61)
Median	0	100	0	0	0	75	28	0	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 67	67, 92	22, 56	0, 33	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value									
n	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean (SD)	6.1 (16.70)	81.8 (24.62)	9.1 (15.19)	18.2 (30.39)	24.2 (29.42)	76.5 (22.22)	33.3 (26.34)	34.8 (41.76)	3.8 (7.15)
Median	0	100	0	0	17	79	22	17	0
Q1, Q3	0, 0	50, 100	0, 33	0, 33	0, 33	50, 100	11, 67	0, 67	0, 0
Min, max	0, 67	33, 100	0, 33	0, 100	0, 100	33, 100	0, 78	0, 100	0, 17
Change									
n	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean (SD)	-16.7 (36.73)	-6.8 (24.48)	0.0 (27.22)	6.1 (30.23)	-1.5 (26.18)	-2.3 (23.87)	-3.0 (31.27)	4.5 (33.01)	-5.3 (16.58)
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	-17, 17	0, 0	0, 0	0, 0	-17, 17	-33, 11	0, 0	0, 0
Min, max	-100, 33	-50, 33	-67, 33	-33, 67	-67, 33	-50, 42	-67, 56	-67, 67	-50, 17
CYCLE 16 DAY 1									
Baseline									
n	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Mean (SD)	26.2 (35.03)	90.5 (14.19)	9.5 (20.37)	11.9 (16.57)	21.4 (33.61)	80.4 (13.32)	34.1 (30.03)	23.8 (35.63)	8.3 (18.20)
Median	17	100	0	0	0	79	28	0	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 33	0, 33	67, 92	11, 56	0, 33	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67

A-5

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
Analysis Value									
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mean (SD)	2.2 (8.61)	86.7 (23.74)	6.7 (13.80)	6.7 (13.80)	20.0 (30.34)	80.6 (25.52)	31.9 (29.66)	24.4 (32.04)	0.0 (0.00)
Median	0	100	0	0	0	83	22	0	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	0, 0	0, 33	75, 100	11, 44	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	17, 100	0, 33	0, 33	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	0, 0
Change									
n	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Mean (SD)	-23.8 (35.63)	-4.8 (18.98)	-2.4 (20.52)	-4.8 (22.10)	0.0 (41.34)	-1.2 (25.91)	-2.4 (25.85)	2.4 (33.24)	-8.3 (18.20)
Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	-17, 0	0, 0	-33, 0	-33, 33	-17, 17	-22, 11	0, 33	-17, 0
Min, max	-100, 0	-50, 17	-67, 33	-33, 33	-67, 67	-67, 42	-44, 56	-67, 67	-67, 0
CYCLE 19 DAY 1									
Baseline									
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	10.0 (16.10)	96.7 (7.03)	6.7 (14.05)	16.7 (17.57)	30.0 (36.68)	81.7 (12.91)	25.6 (19.63)	20.0 (32.20)	3.3 (7.03)
Median	0	100	0	17	17	83	22	0	0
Q1, Q3	0, 33	100, 100	0, 0	0, 33	0, 67	75, 92	11, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	83, 100	0, 33	0, 33	0, 100	58, 100	0, 56	0, 100	0, 17
Analysis Value									
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mean (SD)	8.3 (20.72)	88.9 (14.79)	13.9 (22.29)	13.9 (17.16)	22.2 (21.71)	84.0 (13.51)	34.3 (27.81)	25.0 (37.94)	1.4 (4.81)
Median	0	100	0	0	33	79	28	0	0
Q1, Q3	0, 0	75, 100	0, 33	0, 33	0, 33	75, 100	11, 50	0, 33	0, 0
Min, max	0, 67	67, 100	0, 67	0, 33	0, 67	67, 100	0, 100	0, 100	0, 17
Change									
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	-6.7 (21.08)	-6.7 (16.10)	3.3 (18.92)	0.0 (22.22)	-6.7 (49.19)	-0.8 (18.19)	5.6 (30.20)	10.0 (47.27)	-1.7 (9.46)
Median	0	0	0	0	0	-4	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	-17, 0	0, 0	0, 0	-33, 33	-8, 8	-11, 11	0, 33	0, 0
Min, max	-33, 33	-33, 17	-33, 33	-33, 33	-100, 67	-25, 33	-33, 78	-67, 100	-17, 17

A-6

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
CYCLE 22 DAY 1									
Baseline									
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	9.5 (16.27)	95.2 (8.13)	9.5 (16.27)	19.0 (17.82)	19.0 (26.23)	83.3 (11.79)	28.6 (14.14)	23.8 (37.09)	2.4 (6.30)
Median	0	100	0	33	0	83	22	0	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 33	0, 33	0, 33	75, 92	22, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	83, 100	0, 33	0, 33	0, 67	67, 100	11, 56	0, 100	0, 17
Analysis Value									
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Mean (SD)	3.7 (11.11)	88.9 (8.33)	22.2 (23.57)	18.5 (24.22)	29.6 (20.03)	74.1 (8.78)	38.9 (14.16)	29.6 (35.14)	0.0 (0.00)
Median	0	83	33	0	33	75	33	33	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 33	0, 33	33, 33	67, 75	33, 44	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	83, 100	0, 67	0, 67	0, 67	67, 92	22, 67	0, 100	0, 0
Change									
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	-9.5 (16.27)	-4.8 (12.60)	9.5 (16.27)	4.8 (23.00)	9.5 (16.27)	-10.7 (12.47)	7.1 (13.88)	14.3 (46.58)	-2.4 (6.30)
Median	0	0	0	0	0	-8	0	0	0
Q1, Q3	-33, 0	-17, 0	0, 33	0, 33	0, 33	-25, 0	0, 22	0, 67	0, 0
Min, max	-33, 0	-17, 17	0, 33	-33, 33	0, 33	-25, 8	-11, 28	-67, 67	-17, 0
CYCLE 25 DAY 1									
Baseline									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	6.7 (14.91)	96.7 (7.45)	6.7 (14.91)	20.0 (18.26)	6.7 (14.91)	81.7 (10.87)	24.4 (9.30)	33.3 (40.82)	0.0 (0.00)
Median	0	100	0	33	0	83	22	33	0
Q1, Q3	0, 0	100, 100	0, 0	0, 33	0, 0	75, 92	22, 33	0, 33	0, 0
Min, max	0, 33	83, 100	0, 33	0, 33	0, 33	67, 92	11, 33	0, 100	0, 0
Analysis Value									
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	0.0 (0.00)	91.7 (9.13)	0.0 (0.00)	22.2 (34.43)	22.2 (27.22)	76.4 (8.19)	35.2 (21.56)	38.9 (38.97)	0.0 (0.00)
Median	0	92	0	0	17	79	28	33	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	0, 67	0, 33	67, 83	22, 56	0, 67	0, 0
Min, max	0, 0	83, 100	0, 0	0, 67	0, 67	67, 83	11, 67	0, 100	0, 0

A-7

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
Change									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	-6.7 (14.91)	-6.7 (9.13)	-6.7 (14.91)	6.7 (43.46)	20.0 (18.26)	-5.0 (15.14)	4.4 (12.67)	13.3 (38.01)	0.0 (0.00)
Median	0	0	0	0	33	-8	0	0	0
Q1, Q3	0, 0	-17, 0	0, 0	-33, 33	0, 33	-8, 0	0, 11	0, 33	0, 0
Min, max	-33, 0	-17, 0	-33, 0	-33, 67	0, 33	-25, 17	-11, 22	-33, 67	0, 0
CYCLE 28 DAY 1									
Baseline									
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	8.3 (16.67)	95.8 (8.33)	8.3 (16.67)	16.7 (19.25)	8.3 (16.67)	81.3 (12.50)	25.0 (10.64)	33.3 (47.14)	0.0 (0.00)
Median	0	100	0	17	0	83	28	17	0
Q1, Q3	0, 17	92, 100	0, 17	0, 33	0, 17	71, 92	17, 33	0, 67	0, 0
Min, max	0, 33	83, 100	0, 33	0, 33	0, 33	67, 92	11, 33	0, 100	0, 0
Analysis Value									
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	16.7 (18.26)	77.8 (20.18)	16.7 (18.26)	5.6 (13.61)	38.9 (13.61)	76.4 (9.74)	42.6 (8.36)	22.2 (27.22)	8.3 (13.94)
Median	17	75	17	0	33	75	44	17	0
Q1, Q3	0, 33	67, 100	0, 33	0, 0	33, 33	67, 83	33, 44	0, 33	0, 17
Min, max	0, 33	50, 100	0, 33	0, 33	33, 67	67, 92	33, 56	0, 67	0, 33
Change									
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	8.3 (16.67)	-8.3 (21.52)	8.3 (16.67)	-8.3 (16.67)	25.0 (16.67)	-10.4 (14.23)	13.9 (5.56)	-0.0 (47.14)	12.5 (15.96)
Median	0	-8	0	0	33	-12	11	17	8
Q1, Q3	0, 17	-25, 8	0, 17	-17, 0	17, 33	-21, 0	11, 17	-33, 33	0, 25
Min, max	0, 33	-33, 17	0, 33	-33, 0	0, 33	-25, 8	11, 22	-67, 33	0, 33
CYCLE 31 DAY 1									
Baseline									
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	0.0 (0.00)	91.7 (11.79)	0.0 (0.00)	33.3 (0.00)	16.7 (23.57)	70.8 (5.89)	27.8 (7.86)	50.0 (70.71)	0.0 (0.00)
Median	0	92	0	33	17	71	28	50	0
Q1, Q3	0, 0	83, 100	0, 0	33, 33	0, 33	67, 75	22, 33	0, 100	0, 0
Min, max	0, 0	83, 100	0, 0	33, 33	0, 33	67, 75	22, 33	0, 100	0, 0

A-8

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
Analysis Value									
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	8.3 (16.67)	79.2 (15.96)	16.7 (19.25)	0.0 (0.00)	33.3 (27.22)	70.8 (4.81)	33.3 (9.07)	16.7 (33.33)	4.2 (8.33)
Median	0	75	17	0	33	71	33	0	0
Q1, Q3	0, 17	67, 92	0, 33	0, 0	17, 50	67, 75	28, 39	0, 33	0, 8
Min, max	0, 33	67, 100	0, 33	0, 0	0, 67	67, 75	22, 44	0, 67	0, 17
Change									
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-8.3 (35.36)	0.0 (0.00)	-33.3 (0.00)	16.7 (23.57)	0.0 (11.79)	0.0 (0.00)	-16.7 (23.57)	8.3 (11.79)
Median	0	-8	0	-33	17	0	0	-17	8
Q1, Q3	0, 0	-33, 17	0, 0	-33, -33	0, 33	-8, 8	0, 0	-33, 0	0, 17
Min, max	0, 0	-33, 17	0, 0	-33, -33	0, 33	-8, 8	0, 0	-33, 0	0, 17
CYCLE 34 DAY 1									
Analysis Value									
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	16.7 (23.57)	83.3 (0.00)	50.0 (23.57)	0.0 (0.00)	50.0 (23.57)	87.5 (5.89)	44.4 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	17	83	50	0	50	88	44	0	0
Q1, Q3	0, 33	83, 83	33, 67	0, 0	33, 67	83, 92	44, 44	0, 0	0, 0
Min, max	0, 33	83, 83	33, 67	0, 0	33, 67	83, 92	44, 44	0, 0	0, 0

A-9

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Appetite Loss n (%)	Cognitive Functioning n (%)	Constipation n (%)	Diarrhea n (%)	Dyspnea n (%)	Emotional Functioning n (%)	Fatigue n (%)	Financial Difficulties n (%)	Nausea and Vomiting n (%)
BEST RESPONSE									
Baseline									
n	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	17.5 (26.14)	88.3 (15.65)	8.3 (18.10)	8.3 (14.62)	24.2 (30.18)	82.5 (13.58)	33.6 (24.33)	32.5 (38.85)	9.2 (18.47)
Median	0	100	0	0	0	83	33	33	0
Q1, Q3	0, 33	83, 100	0, 0	0, 17	0, 33	71, 92	22, 44	0, 50	0, 17
Min, max	0, 100	50, 100	0, 67	0, 33	0, 100	58, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value									
n	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	1.7 (7.36)	94.2 (13.89)	3.3 (10.13)	1.7 (7.36)	5.8 (12.83)	94.4 (9.88)	14.2 (15.51)	6.7 (13.50)	1.3 (5.83)
Median	0	100	0	0	0	100	11	0	0
Q1, Q3	0, 0	100, 100	0, 0	0, 0	0, 0	92, 100	0, 33	0, 0	0, 0
Min, max	0, 33	50, 100	0, 33	0, 33	0, 33	67, 100	0, 56	0, 33	0, 33
Change									
n	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	-15.8 (27.20)	5.8 (16.26)	-5.0 (19.32)	-6.7 (15.47)	-18.3 (28.19)	11.9 (15.32)	-19.4 (23.03)	-25.8 (35.80)	-7.9 (19.24)
Median	0	0	0	0	0	8	-11	0	0
Q1, Q3	-33, 0	0, 17	0, 0	0, 0	-33, 0	0, 25	-33, 0	-33, 0	-17, 0
Min, max	-100, 33	-33, 50	-67, 33	-33, 33	-100, 0	-17, 42	-78, 22	-100, 0	-67, 33

Min = Minimum; Max = Maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Program: 0305116 Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study/programs/t_1_1_1.sas generated on 05MAR2019

A-10

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
BASELINE						
Baseline						
n	48	48	48	48	48	48
Mean (SD)	27.4 (31.60)	75.3 (21.79)	64.9 (23.06)	70.8 (29.87)	70.1 (26.40)	27.1 (28.06)
Median	17	80	67	75	67	33
Q1, Q3	0, 50	60, 93	50, 83	58, 100	50, 100	0, 33
Min, max	0, 100	27, 100	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
CYCLE 3 DAY 1						
Baseline						
n	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	25.2 (31.27)	78.5 (19.07)	68.4 (21.05)	73.5 (27.23)	71.8 (25.98)	23.9 (28.56)
Median	17	87	67	83	83	33
Q1, Q3	0, 50	60, 93	58, 83	67, 100	50, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Analysis Value						
n	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	13.2 (18.41)	85.5 (17.16)	78.0 (16.16)	83.8 (24.63)	84.2 (23.24)	13.7 (22.58)
Median	0	93	83	100	100	0
Q1, Q3	0, 17	80, 100	67, 92	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 67	20, 100	42, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Change						
n	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	-12.0 (28.60)	7.0 (19.76)	9.6 (22.09)	10.3 (33.69)	12.4 (34.56)	-10.3 (30.74)
Median	0	7	8	0	0	0
Q1, Q3	-17, 0	-7, 13	0, 17	0, 33	0, 33	-33, 0
Min, max	-100, 33	-33, 53	-25, 83	-100, 100	-100, 100	-100, 33
CYCLE 5 DAY 1						
Baseline						
n	35	35	35	35	35	35
Mean (SD)	23.8 (30.33)	80.0 (19.06)	68.8 (21.23)	75.2 (27.53)	73.3 (26.57)	25.7 (28.11)
Median	17	87	67	83	83	33
Q1, Q3	0, 33	60, 93	58, 83	67, 100	50, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 100

A-11

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
Analysis Value						
n	36	36	36	36	36	36
Mean (SD)	13.9 (18.90)	85.2 (19.72)	78.0 (16.92)	87.0 (22.93)	88.4 (18.61)	10.2 (15.57)
Median	8	93	83	100	100	0
Q1, Q3	0, 17	87, 100	67, 83	67, 100	83, 100	0, 33
Min, max	0, 83	27, 100	25, 100	17, 100	33, 100	0, 33
Change						
n	35	35	35	35	35	35
Mean (SD)	-10.0 (25.31)	5.7 (21.76)	8.8 (21.86)	12.4 (28.11)	15.2 (30.35)	-15.2 (27.23)
Median	0	7	8	0	17	0
Q1, Q3	-17, 0	-7, 13	0, 17	0, 33	0, 33	-33, 0
Min, max	-83, 17	-40, 53	-33, 67	-50, 100	-50, 100	-100, 33
CYCLE 7 DAY 1						
Baseline						
n	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	23.3 (30.83)	80.2 (18.65)	69.2 (22.23)	75.0 (28.95)	74.4 (26.89)	26.7 (29.56)
Median	17	87	67	83	83	33
Q1, Q3	0, 33	67, 93	58, 83	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Analysis Value						
n	31	31	31	31	31	31
Mean (SD)	16.1 (27.38)	81.3 (25.26)	78.2 (18.72)	82.3 (26.15)	81.2 (29.10)	14.0 (25.49)
Median	0	93	83	100	100	0
Q1, Q3	0, 17	67, 100	67, 92	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 100	13, 100	33, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Change						
n	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	-6.7 (37.29)	1.1 (29.14)	8.6 (25.28)	7.2 (37.06)	6.7 (36.78)	-12.2 (35.54)
Median	0	7	8	0	17	0
Q1, Q3	-33, 17	-7, 13	-8, 17	0, 33	0, 17	-33, 0
Min, max	-83, 100	-87, 47	-50, 67	-100, 83	-100, 67	-100, 100

A-12

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
CYCLE 9 DAY 1						
Baseline						
n	29	29	29	29	29	29
Mean (SD)	21.3 (30.50)	79.8 (18.81)	70.7 (20.73)	77.0 (26.88)	75.3 (25.83)	21.8 (25.63)
Median	17	87	67	83	83	33
Q1, Q3	0, 33	67, 93	58, 83	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Analysis Value						
n	29	29	29	29	29	29
Mean (SD)	20.7 (26.22)	79.3 (24.77)	73.0 (18.72)	78.7 (30.18)	85.1 (23.71)	23.0 (29.69)
Median	17	87	83	100	100	0
Q1, Q3	0, 33	73, 93	58, 83	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 100	0, 100	42, 100	0, 100	17, 100	0, 100
Change						
n	29	29	29	29	29	29
Mean (SD)	-0.6 (26.90)	-0.5 (25.82)	2.3 (22.59)	1.7 (34.02)	9.8 (28.00)	1.1 (28.84)
Median	0	0	0	0	17	0
Q1, Q3	-17, 17	-7, 13	-8, 17	-17, 17	0, 17	-33, 0
Min, max	-50, 100	-100, 47	-50, 67	-100, 67	-67, 67	-33, 67
CYCLE 11 DAY 1						
Baseline						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	23.0 (30.49)	75.9 (21.45)	63.5 (23.20)	69.0 (31.31)	68.3 (28.82)	27.0 (29.10)
Median	17	80	67	67	83	33
Q1, Q3	0, 33	53, 93	50, 83	67, 100	50, 83	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Analysis Value						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	13.5 (16.35)	79.4 (24.67)	71.8 (17.38)	78.6 (28.94)	82.5 (27.63)	6.3 (17.06)
Median	0	87	75	100	100	0
Q1, Q3	0, 33	80, 93	67, 83	67, 100	83, 100	0, 0
Min, max	0, 50	13, 100	42, 100	0, 100	0, 100	0, 67

A-13

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
Change						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	-9.5 (26.65)	3.5 (28.18)	8.3 (28.87)	9.5 (43.96)	14.3 (40.24)	-20.6 (32.45)
Median	0	0	0	17	17	-33
Q1, Q3	-17, 0	-7, 27	0, 17	-17, 33	0, 33	-33, 0
Min, max	-67, 17	-73, 53	-50, 75	-83, 100	-100, 83	-100, 33
CYCLE 13 DAY 1						
Baseline						
n	22	22	22	22	22	22
Mean (SD)	22.0 (30.16)	75.8 (20.94)	66.3 (24.60)	72.0 (31.87)	72.7 (28.43)	21.2 (24.22)
Median	17	77	67	83	83	17
Q1, Q3	0, 33	53, 93	50, 83	67, 100	50, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Analysis Value						
n	22	22	22	22	22	22
Mean (SD)	18.2 (23.52)	76.7 (26.24)	72.0 (19.84)	75.0 (35.17)	78.8 (28.26)	22.7 (27.96)
Median	8	87	79	100	92	17
Q1, Q3	0, 33	67, 93	50, 83	50, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 83	7, 100	42, 100	0, 100	17, 100	0, 100
Change						
n	22	22	22	22	22	22
Mean (SD)	-3.8 (24.09)	1.0 (29.91)	5.7 (26.90)	3.0 (42.30)	6.1 (37.28)	1.5 (31.67)
Median	0	3	4	0	8	0
Q1, Q3	0, 17	-13, 20	-8, 17	-17, 33	-17, 33	0, 0
Min, max	-67, 17	-93, 47	-50, 67	-100, 83	-83, 67	-67, 67
CYCLE 16 DAY 1						
Baseline						
n	14	14	14	14	14	14
Mean (SD)	21.4 (31.64)	75.7 (21.97)	69.0 (24.98)	70.2 (35.31)	76.2 (29.75)	21.4 (21.11)
Median	17	80	67	75	83	33
Q1, Q3	0, 17	53, 93	58, 83	50, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 67

A-14

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
Analysis Value						
n	15	15	15	15	15	15
Mean (SD)	18.9 (26.63)	73.3 (28.95)	68.9 (24.29)	71.1 (39.57)	85.6 (30.12)	15.6 (21.33)
Median	17	87	83	83	100	0
Q1, Q3	0, 33	53, 93	33, 83	50, 100	83, 100	0, 33
Min, max	0, 100	13, 100	33, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Change						
n	14	14	14	14	14	14
Mean (SD)	-2.4 (15.82)	-1.9 (28.58)	-1.8 (31.38)	0.0 (37.55)	8.3 (31.18)	-4.8 (17.82)
Median	0	3	13	0	17	0
Q1, Q3	0, 0	0, 13	-25, 25	0, 17	0, 17	0, 0
Min, max	-50, 17	-87, 27	-67, 33	-100, 50	-67, 67	-33, 33
CYCLE 19 DAY 1						
Baseline						
n	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	11.7 (11.25)	80.7 (19.99)	75.8 (21.32)	81.7 (21.44)	85.0 (18.34)	16.7 (23.57)
Median	17	87	79	92	92	0
Q1, Q3	0, 17	67, 100	58, 100	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 33	47, 100	42, 100	50, 100	50, 100	0, 67
Analysis Value						
n	12	12	12	12	12	12
Mean (SD)	19.4 (25.46)	73.9 (26.58)	73.6 (16.98)	69.4 (33.96)	75.0 (31.38)	19.4 (22.29)
Median	8	83	71	67	83	17
Q1, Q3	0, 33	60, 93	63, 83	58, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 67	13, 100	50, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Change						
n	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	1.7 (21.44)	-4.7 (33.27)	-2.5 (20.43)	-10.0 (37.84)	-8.3 (38.69)	0.0 (27.22)
Median	0	-3	0	0	0	0
Q1, Q3	-17, 17	-13, 20	-17, 8	-33, 17	-33, 17	0, 0
Min, max	-17, 50	-87, 33	-33, 33	-100, 33	-100, 33	-67, 33

A-15

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
CYCLE 22 DAY 1						
Baseline						
n	6	7	7	7	7	7
Mean (SD)	16.7 (10.54)	81.9 (23.00)	73.8 (23.78)	78.6 (23.00)	81.0 (20.25)	23.8 (25.20)
Median	17	93	83	83	83	33
Q1, Q3	17, 17	53, 100	50, 100	50, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 33	47, 100	42, 100	50, 100	50, 100	0, 67
Analysis Value						
n	8	9	9	9	9	9
Mean (SD)	14.6 (13.91)	64.4 (25.82)	67.6 (16.90)	66.7 (31.18)	70.4 (35.14)	25.9 (22.22)
Median	17	60	67	67	67	33
Q1, Q3	0, 25	53, 87	50, 75	50, 83	67, 100	0, 33
Min, max	0, 33	13, 100	50, 100	0, 100	0, 100	0, 67
Change						
n	6	7	7	7	7	7
Mean (SD)	-5.6 (13.61)	-15.2 (34.79)	-8.3 (21.52)	-9.5 (42.88)	-9.5 (47.00)	4.8 (35.63)
Median	-8	-7	-8	0	0	0
Q1, Q3	-17, 0	-27, 7	-33, 8	-17, 17	-33, 17	0, 33
Min, max	-17, 17	-87, 20	-33, 25	-100, 33	-100, 50	-67, 33
CYCLE 25 DAY 1						
Baseline						
n	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	16.7 (11.79)	84.0 (22.41)	75.0 (27.64)	80.0 (21.73)	83.3 (16.67)	13.3 (18.26)
Median	17	93	83	83	83	0
Q1, Q3	17, 17	80, 100	50, 100	67, 100	67, 100	0, 33
Min, max	0, 33	47, 100	42, 100	50, 100	67, 100	0, 33
Analysis Value						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	30.6 (19.48)	67.8 (26.81)	62.5 (12.64)	61.1 (37.52)	80.6 (22.15)	27.8 (25.09)
Median	25	70	63	58	83	33
Q1, Q3	17, 33	47, 87	50, 67	33, 100	67, 100	0, 33
Min, max	17, 67	33, 100	50, 83	17, 100	50, 100	0, 67

A-16

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
Change						
n	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	6.7 (9.13)	-9.3 (11.16)	-10.0 (19.00)	-13.3 (21.73)	-0.0 (11.79)	20.0 (18.26)
Median	0	-7	-17	-17	0	33
Q1, Q3	0, 17	-13, 0	-17, 0	-33, 0	0, 0	0, 33
Min, max	0, 17	-27, 0	-33, 17	-33, 17	-17, 17	0, 33
CYCLE 28 DAY 1						
Baseline						
n	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	20.8 (8.33)	80.0 (23.73)	68.8 (27.53)	75.0 (21.52)	79.2 (15.96)	16.7 (19.25)
Median	17	87	67	75	75	17
Q1, Q3	17, 25	63, 97	46, 92	58, 92	67, 92	0, 33
Min, max	17, 33	47, 100	42, 100	50, 100	67, 100	0, 33
Analysis Value						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	22.2 (25.09)	63.3 (21.40)	66.7 (13.94)	69.4 (22.15)	75.0 (20.41)	27.8 (13.61)
Median	17	63	63	67	67	33
Q1, Q3	0, 33	47, 87	58, 83	67, 83	67, 100	33, 33
Min, max	0, 67	33, 87	50, 83	33, 100	50, 100	0, 33
Change						
n	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	-8.3 (9.62)	-5.0 (17.53)	-2.1 (21.92)	4.2 (15.96)	-0.0 (13.61)	8.3 (16.67)
Median	-8	-10	4	8	0	0
Q1, Q3	-17, 0	-17, 7	-17, 13	-8, 17	-8, 8	0, 17
Min, max	-17, 0	-20, 20	-33, 17	-17, 17	-17, 17	0, 33
CYCLE 31 DAY 1						
Baseline						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	16.7 (0.00)	86.7 (9.43)	66.7 (23.57)	75.0 (11.79)	75.0 (11.79)	0.0 (0.00)
Median	17	87	67	75	75	0
Q1, Q3	17, 17	80, 93	50, 83	67, 83	67, 83	0, 0
Min, max	17, 17	80, 93	50, 83	67, 83	67, 83	0, 0

A-17

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
Analysis Value						
n	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	8.3 (9.62)	76.7 (8.61)	72.9 (15.77)	75.0 (16.67)	79.2 (8.33)	16.7 (19.25)
Median	8	77	79	67	83	17
Q1, Q3	0, 17	70, 83	63, 83	67, 83	75, 83	0, 33
Min, max	0, 17	67, 87	50, 83	67, 100	67, 83	0, 33
Change						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	-8.3 (11.79)	-10.0 (4.71)	0.0 (0.00)	8.3 (11.79)	8.3 (11.79)	16.7 (23.57)
Median	-8	-10	0	8	8	17
Q1, Q3	-17, 0	-13, -7	0, 0	0, 17	0, 17	0, 33
Min, max	-17, 0	-13, -7	0, 0	0, 17	0, 17	0, 33
CYCLE 34 DAY 1						
Analysis Value						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	33.3 (0.00)	43.3 (4.71)	75.0 (11.79)	58.3 (11.79)	66.7 (23.57)	16.7 (23.57)
Median	33	43	75	58	67	17
Q1, Q3	33, 33	40, 47	67, 83	50, 67	50, 83	0, 33
Min, max	33, 33	40, 47	67, 83	50, 67	50, 83	0, 33

A-18

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. *(Fortsetzung)*

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.1.1 Summary of QLQ-C30 Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Pain n (%)	Physical Functioning n (%)	Global Health Status/QoL n (%)	Role Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Insomnia n (%)
BEST RESPONSE						
Baseline						
n	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	26.3 (31.55)	78.8 (18.97)	68.1 (20.83)	73.3 (26.90)	71.3 (25.87)	24.2 (28.23)
Median	17	87	67	75	75	33
Q1, Q3	0, 50	60, 93	58, 83	67, 100	50, 100	0, 33
Min, max	0, 100	40, 100	8, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Analysis Value						
n	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	9.2 (17.28)	91.2 (10.93)	85.2 (14.92)	93.3 (12.96)	95.8 (10.51)	5.0 (14.22)
Median	0	93	83	100	100	0
Q1, Q3	0, 17	87, 100	75, 100	92, 100	100, 100	0, 0
Min, max	0, 67	67, 100	42, 100	50, 100	67, 100	0, 67
Change						
n	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	-17.1 (27.08)	12.3 (17.51)	17.1 (21.09)	20.0 (27.79)	24.6 (26.68)	-19.2 (29.13)
Median	0	7	17	17	17	0
Q1, Q3	-25, 0	0, 27	0, 25	0, 33	0, 50	-33, 0
Min, max	-100, 17	-20, 53	-17, 83	-33, 100	0, 100	-100, 33
Min = Minimum; Max = I						

Program: 0305116 Ba)

A-19

Tabelle 4-1 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand, die Funktionsskalen und Symptomskalen zu jeder Visite. (Fortsetzung)

Anhang 4-G2: EQ-5D-5L

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
BASELINE						
Baseline						
n	48	48	48	48	48	48
Mean (SD)	1.7 (0.93)	1.3 (0.64)	2.0 (1.04)	2.1 (1.05)	1.5 (0.65)	69.7 (20.02)
Median	1	1	2	2	1	75
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	60, 83
Min, max	1, 4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 3	15, 100
CYCLE 3 DAY 1						
Baseline						
n	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	1.5 (0.79)	1.2 (0.43)	1.8 (0.99)	1.9 (1.02)	1.5 (0.60)	71.6 (19.49)
Median	1	1	1	2	1	75
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	65, 85
Min, max	1, 3	1, 3	1, 4	1, 4	1, 3	15, 100
Analysis Value						
n	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	1.4 (0.71)	1.1 (0.27)	1.4 (0.68)	1.7 (0.89)	1.3 (0.48)	78.8 (20.19)
Median	1	1	1	1	1	85
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 2	1, 2	1, 2	75, 90
Min, max	1, 4	1, 2	1, 3	1, 4	1, 2	0, 100
Change						
n	39	39	39	39	39	39
Mean (SD)	-0.2 (0.68)	-0.1 (0.35)	-0.4 (0.97)	-0.3 (0.99)	-0.2 (0.59)	7.2 (28.67)
Median	0	0	0	0	0	10
Q1, Q3	0, 0	0, 0	-1, 0	-1, 1	0, 0	-5, 20
Min, max	-2, 1	-1, 1	-3, 2	-2, 1	-2, 1	-95, 80
CYCLE 5 DAY 1						
Baseline						
n	34	34	34	34	34	35
Mean (SD)	1.6 (0.82)	1.1 (0.44)	1.8 (1.00)	1.9 (1.04)	1.4 (0.56)	72.4 (19.92)
Median	1	1	1	2	1	75
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	65, 85
Min, max	1, 3	1, 3	1, 4	1, 4	1, 3	15, 100

A-24

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite.

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
Analysis Value						
n	35	35	35	35	35	36
Mean (SD)	1.4 (0.69)	1.1 (0.43)	1.3 (0.72)	1.7 (0.89)	1.4 (0.55)	82.5 (15.31)
Median	1	1	1	1	1	88
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 1	1, 2	1, 2	79, 90
Min, max	1, 4	1, 3	1, 3	1, 4	1, 3	25, 100
Change						
n	34	34	34	34	34	35
Mean (SD)	-0.2 (0.78)	0.0 (0.43)	-0.5 (1.08)	-0.2 (0.77)	-0.1 (0.69)	10.3 (23.22)
Median	0	0	0	0	0	9
Q1, Q3	-1, 0	0, 0	-1, 0	0, 0	0, 0	0, 20
Min, max	-2, 1	-1, 1	-3, 2	-2, 1	-1, 2	-35, 73
CYCLE 7 DAY 1						
Baseline						
n	31	31	31	31	31	31
Mean (SD)	1.5 (0.81)	1.1 (0.34)	1.8 (1.04)	1.9 (1.06)	1.5 (0.63)	70.9 (21.24)
Median	1	1	1	1	1	75
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	65, 85
Min, max	1, 3	1, 2	1, 4	1, 4	1, 3	15, 100
Analysis Value						
n	32	32	32	32	32	32
Mean (SD)	1.5 (1.05)	1.1 (0.25)	1.5 (0.98)	1.6 (0.88)	1.3 (0.55)	83.6 (11.93)
Median	1	1	1	1	1	88
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 2	1, 2	1, 2	77, 91
Min, max	1, 5	1, 2	1, 5	1, 4	1, 3	50, 100
Change						
n	31	31	31	31	31	31
Mean (SD)	0.0 (1.13)	-0.1 (0.44)	-0.3 (1.32)	-0.3 (1.19)	-0.2 (0.82)	12.5 (23.62)
Median	0	0	0	0	0	10
Q1, Q3	0, 0	0, 0	-1, 0	-1, 0	-1, 0	-5, 25
Min, max	-2, 4	-1, 1	-3, 4	-2, 2	-2, 2	-25, 75

A-25

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
CYCLE 9 DAY 1						
Baseline						
n	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	1.5 (0.82)	1.1 (0.31)	1.7 (0.94)	1.8 (1.05)	1.5 (0.63)	73.3 (19.60)
Median	1	1	1	1	1	75
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	70, 85
Min, max	1, 3	1, 2	1, 4	1, 4	1, 3	15, 100
Analysis Value						
n	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	1.5 (1.01)	1.3 (0.78)	1.6 (1.00)	1.8 (0.86)	1.6 (0.67)	81.3 (14.64)
Median	1	1	1	2	2	83
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 2	1, 2	1, 2	75, 94
Min, max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 4	1, 3	35, 100
Change						
n	30	30	30	30	30	30
Mean (SD)	-0.0 (1.07)	0.2 (0.83)	-0.1 (1.25)	-0.1 (1.08)	0.1 (0.78)	8.0 (21.40)
Median	0	0	0	0	0	8
Q1, Q3	0, 0	0, 0	-1, 0	-1, 1	0, 1	-5, 20
Min, max	-2, 4	-1, 4	-3, 4	-2, 2	-1, 2	-40, 65
CYCLE 11 DAY 1						
Baseline						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	1.8 (0.87)	1.1 (0.36)	2.1 (1.09)	1.9 (1.04)	1.7 (0.58)	70.6 (18.41)
Median	2	1	2	1	2	70
Q1, Q3	1, 3	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	65, 85
Min, max	1, 3	1, 2	1, 4	1, 4	1, 3	30, 100
Analysis Value						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	1.6 (1.08)	1.3 (0.78)	1.6 (1.12)	1.5 (0.75)	1.5 (0.60)	84.0 (13.15)
Median	1	1	1	1	1	85
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 2	1, 2	1, 2	80, 95
Min, max	1, 5	1, 4	1, 5	1, 3	1, 3	50, 100

A-26

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
Change						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	-0.2 (1.30)	0.1 (0.91)	-0.5 (1.50)	-0.4 (0.92)	-0.2 (0.81)	13.3 (23.14)
Median	0	0	0	0	0	13
Q1, Q3	-1, 0	0, 0	-1, 0	-1, 0	-1, 0	0, 25
Min, max	-2, 4	-1, 3	-3, 4	-2, 1	-2, 1	-35, 70
CYCLE 13 DAY 1						
Baseline						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	1.8 (0.87)	1.1 (0.36)	2.0 (1.10)	1.9 (1.04)	1.7 (0.56)	72.3 (19.43)
Median	2	1	2	1	2	75
Q1, Q3	1, 3	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	70, 85
Min, max	1, 3	1, 2	1, 4	1, 4	1, 3	30, 100
Analysis Value						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	1.7 (1.06)	1.3 (0.78)	1.6 (1.20)	1.7 (0.91)	2.0 (0.80)	79.0 (17.05)
Median	1	1	1	1	2	80
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 2	1, 2	1, 3	70, 90
Min, max	1, 5	1, 4	1, 5	1, 4	1, 3	40, 99
Change						
n	21	21	21	21	21	21
Mean (SD)	-0.1 (1.22)	0.1 (0.85)	-0.4 (1.60)	-0.2 (1.00)	0.2 (1.00)	6.7 (24.54)
Median	0	0	0	0	0	3
Q1, Q3	-1, 0	0, 0	-1, 0	-1, 0	0, 1	-5, 15
Min, max	-2, 4	-1, 3	-3, 4	-2, 2	-1, 2	-45, 59
CYCLE 16 DAY 1						
Baseline						
n	15	15	15	15	15	15
Mean (SD)	1.8 (0.94)	1.1 (0.35)	1.9 (1.06)	1.8 (1.08)	1.5 (0.52)	75.5 (17.69)
Median	1	1	1	1	2	78
Q1, Q3	1, 3	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	70, 85
Min, max	1, 3	1, 2	1, 4	1, 4	1, 2	30, 100

A-27

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
Analysis Value						
n	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	1.9 (1.20)	1.3 (0.87)	2.0 (1.26)	1.9 (0.72)	1.7 (0.70)	75.6 (17.46)
Median	2	1	2	2	2	80
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 2	1, 2	65, 90
Min, max	1, 5	1, 4	1, 5	1, 3	1, 3	43, 100
Change						
n	15	15	15	15	15	15
Mean (SD)	0.0 (1.36)	0.2 (1.01)	0.1 (1.36)	0.1 (0.96)	0.2 (0.86)	-0.3 (18.47)
Median	0	0	0	0	0	-2
Q1, Q3	-1, 0	0, 0	-1, 1	0, 1	0, 1	-10, 15
Min, max	-2, 4	-1, 3	-2, 4	-2, 2	-1, 2	-32, 40
CYCLE 19 DAY 1						
Baseline						
n	10	10	10	9	10	10
Mean (SD)	1.6 (0.84)	1.1 (0.32)	1.7 (0.95)	2.0 (1.00)	1.6 (0.70)	81.0 (14.68)
Median	1	1	1	2	2	85
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	75, 90
Min, max	1, 3	1, 2	1, 3	1, 3	1, 3	50, 100
Analysis Value						
n	12	12	12	11	12	12
Mean (SD)	2.0 (1.35)	1.5 (0.90)	2.1 (1.31)	1.7 (0.79)	1.6 (0.67)	78.9 (17.90)
Median	2	1	2	2	2	83
Q1, Q3	1, 3	1, 2	1, 3	1, 2	1, 2	69, 93
Min, max	1, 5	1, 4	1, 5	1, 3	1, 3	40, 100
Change						
n	10	10	10	9	10	10
Mean (SD)	0.3 (1.42)	0.4 (1.07)	0.3 (1.49)	-0.3 (0.87)	0.1 (0.88)	-1.8 (20.31)
Median	0	0	0	0	0	-4
Q1, Q3	0, 0	0, 1	-1, 1	-1, 0	0, 0	-5, 15
Min, max	-1, 4	-1, 3	-1, 4	-2, 1	-1, 2	-45, 30

A-28

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
CYCLE 22 DAY 1						
Baseline						
n	7	7	7	6	7	7
Mean (SD)	1.7 (0.95)	1.1 (0.38)	1.9 (1.07)	2.2 (0.98)	1.7 (0.76)	80.0 (17.80)
Median	1	1	1	3	2	85
Q1, Q3	1, 3	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	65, 95
Min, max	1, 3	1, 2	1, 3	1, 3	1, 3	50, 100
Analysis Value						
n	9	9	9	8	9	9
Mean (SD)	2.6 (1.33)	1.4 (1.01)	2.0 (1.22)	1.9 (0.83)	2.0 (0.50)	77.6 (11.01)
Median	2	1	2	2	2	75
Q1, Q3	2, 3	1, 1	1, 2	1, 3	2, 2	70, 85
Min, max	1, 5	1, 4	1, 4	1, 3	1, 3	60, 98
Change						
n	7	7	7	6	7	7
Mean (SD)	0.9 (1.77)	0.4 (1.13)	0.3 (1.60)	-0.5 (0.84)	0.4 (0.98)	-1.0 (12.73)
Median	1	0	0	0	0	-2
Q1, Q3	0, 1	0, 0	-1, 1	-1, 0	0, 1	-15, 10
Min, max	-2, 4	0, 3	-2, 3	-2, 0	-1, 2	-15, 20
CYCLE 25 DAY 1						
Baseline						
n	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	1.6 (0.89)	1.2 (0.45)	1.8 (1.10)	2.4 (0.89)	1.8 (0.84)	80.0 (21.51)
Median	1	1	1	3	2	90
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	2, 3	1, 2	65, 95
Min, max	1, 3	1, 2	1, 3	1, 3	1, 3	50, 100
Analysis Value						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	2.3 (1.51)	1.3 (0.82)	2.2 (0.98)	2.0 (0.63)	2.2 (0.41)	78.2 (13.89)
Median	2	1	3	2	2	78
Q1, Q3	1, 4	1, 1	1, 3	2, 2	2, 2	70, 86
Min, max	1, 4	1, 3	1, 3	1, 3	2, 3	60, 98

A-29

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
Change						
n	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	0.4 (0.55)	0.2 (1.10)	0.2 (0.45)	-0.6 (0.55)	0.4 (0.55)	1.8 (11.50)
Median	0	0	0	-1	0	-2
Q1, Q3	0, 1	0, 0	0, 0	-1, 0	0, 1	-4, 5
Min, max	0, 1	-1, 2	0, 1	-1, 0	0, 1	-10, 20
CYCLE 28 DAY 1						
Baseline						
n	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	1.8 (0.96)	1.3 (0.50)	2.0 (1.15)	2.8 (0.50)	2.0 (0.82)	75.0 (21.21)
Median	2	1	2	3	2	78
Q1, Q3	1, 3	1, 2	1, 3	3, 3	2, 3	58, 93
Min, max	1, 3	1, 2	1, 3	2, 3	1, 3	50, 95
Analysis Value						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	2.3 (1.21)	1.3 (0.52)	2.0 (0.89)	2.2 (0.75)	1.8 (0.41)	76.8 (14.15)
Median	3	1	2	2	2	80
Q1, Q3	1, 3	1, 2	1, 3	2, 3	2, 2	75, 86
Min, max	1, 4	1, 2	1, 3	1, 3	1, 2	50, 90
Change						
n	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	0.5 (0.58)	-0.3 (0.50)	0.0 (0.82)	-0.8 (0.96)	-0.3 (0.96)	-2.3 (30.93)
Median	1	0	0	-1	-1	6
Q1, Q3	0, 1	-1, 0	-1, 1	-2, 0	-1, 1	-25, 20
Min, max	0, 1	-1, 0	-1, 1	-2, 0	-1, 1	-45, 25
CYCLE 31 DAY 1						
Baseline						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	1.5 (0.71)	1.5 (0.71)	2.0 (1.41)	2.5 (0.71)	2.5 (0.71)	70.0 (28.28)
Median	2	2	2	3	3	70
Q1, Q3	1, 2	1, 2	1, 3	2, 3	2, 3	50, 90
Min, max	1, 2	1, 2	1, 3	2, 3	2, 3	50, 90

A-30

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
Analysis Value						
n	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	2.0 (0.82)	1.0 (0.00)	1.5 (0.58)	1.5 (0.58)	2.0 (0.00)	83.8 (11.09)
Median	2	1	2	2	2	85
Q1, Q3	2, 3	1, 1	1, 2	1, 2	2, 2	75, 93
Min, max	1, 3	1, 1	1, 2	1, 2	2, 2	70, 95
Change						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	0.5 (0.71)	-0.5 (0.71)	-0.5 (0.71)	-1.0 (1.41)	-0.5 (0.71)	10.0 (14.14)
Median	1	-1	-1	-1	-1	10
Q1, Q3	0, 1	-1, 0	-1, 0	-2, 0	-1, 0	0, 20
Min, max	0, 1	-1, 0	-1, 0	-2, 0	-1, 0	0, 20
CYCLE 34 DAY 1						
Analysis Value						
n	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	3.0 (0.00)	1.0 (0.00)	2.5 (0.71)	2.0 (0.00)	1.0 (0.00)	85.0 (7.07)
Median	3	1	3	2	1	85
Q1, Q3	3, 3	1, 1	2, 3	2, 2	1, 1	80, 90
Min, max	3, 3	1, 1	2, 3	2, 2	1, 1	80, 90

A-31

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.2.1 Summary of EQ-5D-5L Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit

Time Point Value	Mobility n (%)	Self-Care n (%)	Usual Activities n (%)	Pain/Discomfort n (%)	Anxiety/Depression n (%)	VAS n (%)
BEST RESPONSE						
Baseline						
n	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	1.6 (0.78)	1.2 (0.43)	1.9 (0.98)	2.0 (1.03)	1.5 (0.60)	71.7 (19.25)
Median	1	1	2	2	1	75
Q1, Q3	1, 2	1, 1	1, 3	1, 3	1, 2	65, 85
Min, max	1, 3	1, 3	1, 4	1, 4	1, 3	15, 100
Analysis Value						
n	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	1.2 (0.62)	1.0 (0.16)	1.2 (0.53)	1.4 (0.75)	1.1 (0.38)	88.5 (11.09)
Median	1	1	1	1	1	90
Q1, Q3	1, 1	1, 1	1, 1	1, 2	1, 1	85, 95
Min, max	1, 4	1, 2	1, 3	1, 4	1, 3	40, 100
Change						
n	40	40	40	40	40	40
Mean (SD)	-0.3 (0.73)	-0.1 (0.33)	-0.6 (0.93)	-0.6 (0.88)	-0.4 (0.74)	16.8 (21.15)
Median	0	0	0	0	0	15
Q1, Q3	-1, 0	0, 0	-1, 0	-1, 0	-1, 0	0, 23
Min, max	-2, 1	-1, 0	-3, 0	-2, 1	-2, 2	-20, 80

Min = Minimum; Max = Maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Program: 0305116 Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study/programs/t_1_2_1.sas generated on 05MAR2019

A-32

Tabelle 4-2 (Anhang): Veränderung des EQ-5D-5L für die VAS und die Dimensionsscores zu jeder Visite. (Fortsetzung)

Anhang 4-G3: PedsQL

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
BASELINE								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
CYCLE 2 DAY 1								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	10	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	78.5 (29.98)	78.9 (12.01)	78.2 (16.66)	78.3 (13.50)	80.1 (17.41)	92.2 (12.30)	81.6 (14.56)	79.9 (11.30)
Median	94	75	80	78	81	100	79	75
Q1, Q3	72, 100	71, 92	70, 90	73, 88	69, 94	75, 100	70, 97	72, 88
Min, max	25, 100	65, 100	38, 100	48, 99	48, 100	70, 100	59, 100	65, 98
Change								
n	10	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	-12 (19.58)	-0.7 (22.05)	-0.5 (14.78)	-0.3 (17.35)	6.4 (16.20)	-2.7 (11.28)	0.2 (10.02)	-0.3 (11.87)
Median	-5	-8	-3	-3	2	0	0	-1
Q1, Q3	-14, 0	-17, 17	-10, 10	-17, 11	-6, 13	-5, 0	-5, 3	-9, 4
Min, max	-63, 0	-25, 44	-20, 33	-22, 38	-10, 48	-25, 19	-16, 22	-17, 29
CYCLE 3 DAY 1								
Baseline								
n	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	97.4 (5.57)	77.5 (22.71)	77.5 (14.29)	77.0 (16.88)	71.2 (18.99)	94.4 (9.06)	82.1 (10.85)	80.0 (11.71)
Median	100	85	80	82	70	100	79	79
Q1, Q3	100, 100	53, 100	68, 88	64, 91	56, 81	94, 100	75, 88	69, 90
Min, max	86, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99

A-37

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite.

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Analysis Value								
n	10	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	90.3 (18.97)	86.9 (11.68)	79.1 (18.04)	82.0 (14.68)	79.5 (17.18)	91.8 (11.34)	84.0 (13.57)	82.9 (11.17)
Median	100	88	83	84	83	100	85	84
Q1, Q3	94, 100	79, 100	68, 93	78, 92	65, 92	85, 100	66, 96	74, 94
Min, max	53, 100	67, 100	38, 100	48, 100	52, 100	69, 100	65, 100	66, 97
Change								
n	9	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	-7.2 (18.43)	11.0 (19.35)	3.3 (12.08)	6.6 (14.03)	10.8 (16.16)	-0.9 (12.73)	3.7 (10.68)	4.7 (10.52)
Median	0	0	4	2	5	0	1	1
Q1, Q3	0, 0	-4, 29	-8, 13	0, 14	0, 8	0, 0	-3, 4	-2, 5
Min, max	-44, 13	-8, 47	-18, 25	-13, 36	0, 46	-31, 19	-9, 24	-6, 27
CYCLE 4 DAY 1								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	11	12	12	12	12	12	12	12
Mean (SD)	83.2 (20.71)	87.5 (13.06)	80.2 (15.39)	82.7 (12.75)	81.4 (18.71)	94.7 (8.12)	83.8 (13.95)	83.2 (12.26)
Median	100	90	84	85	91	100	86	89
Q1, Q3	67, 100	77, 100	70, 94	74, 93	69, 95	88, 100	75, 97	72, 92
Min, max	44, 100	67, 100	48, 95	56, 97	46, 100	80, 100	59, 100	63, 99
Change								
n	10	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	-5.5 (22.05)	8.7 (18.87)	3.0 (13.08)	5.2 (14.26)	10.4 (17.55)	0.5 (8.97)	4.4 (10.31)	4.5 (10.62)
Median	0	0	3	3	4	0	3	3
Q1, Q3	-25, 0	-4, 21	-5, 13	-5, 21	0, 17	0, 5	-4, 14	-4, 9
Min, max	-44, 39	-17, 42	-18, 28	-16, 28	-6, 48	-19, 19	-13, 22	-14, 22

A-38

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
CYCLE 5 DAY 1								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	11	12	12	12	12	12	12	12
Mean (SD)	83.7 (27.44)	90.2 (14.93)	80.4 (14.30)	84.1 (13.77)	83.0 (15.84)	94.8 (9.91)	84.4 (14.10)	84.1 (12.43)
Median	100	100	83	88	92	100	89	87
Q1, Q3	64, 100	81, 100	69, 94	76, 96	67, 95	94, 100	70, 97	75, 94
Min, max	19, 100	54, 100	55, 98	55, 98	58, 100	75, 100	63, 100	63, 99
Change								
n	10	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	-3.1 (9.32)	12.0 (20.89)	3.4 (12.51)	7.1 (15.33)	11.2 (17.29)	1.7 (6.31)	5.0 (11.37)	5.7 (11.07)
Median	0	0	5	6	6	0	4	1
Q1, Q3	-8, 0	0, 39	-10, 10	-9, 23	0, 17	0, 0	-4, 10	-3, 9
Min, max	-22, 13	-13, 47	-18, 25	-11, 36	-8, 48	-6, 19	-12, 25	-5, 28
CYCLE 6 DAY 1								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	11	12	12	12	12	12	12	12
Mean (SD)	85.4 (20.62)	87.2 (13.71)	81.0 (12.27)	83.4 (11.46)	80.9 (14.81)	93.2 (11.14)	83.9 (12.39)	83.5 (9.76)
Median	100	93	83	85	79	100	85	84
Q1, Q3	69, 100	74, 100	70, 91	77, 91	70, 96	84, 100	76, 94	77, 91
Min, max	44, 100	63, 100	60, 98	61, 99	56, 100	75, 100	64, 100	67, 99

A-39

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Change								
n	10	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	-1.8 (12.18)	7.2 (22.91)	3.4 (10.20)	5.2 (13.94)	8.7 (15.08)	0.0 (10.08)	4.2 (9.56)	4.5 (10.40)
Median	0	0	5	4	4	0	5	4
Q1, Q3	-6, 0	-13, 19	-5, 10	-9, 14	0, 15	0, 0	-2, 9	-4, 9
Min, max	-25, 17	-29, 47	-15, 15	-14, 25	-15, 40	-25, 19	-8, 26	-10, 26
CYCLE 7 DAY 1								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	90.8 (18.49)	93.1 (7.00)	89.1 (9.03)	90.6 (6.61)	82.0 (14.80)	95.9 (7.27)	86.0 (10.17)	88.0 (6.75)
Median	100	94	90	92	83	100	85	88
Q1, Q3	88, 100	88, 100	85, 95	88, 93	69, 98	88, 100	79, 98	81, 93
Min, max	44, 100	79, 100	68, 98	75, 99	58, 100	80, 100	70, 100	79, 99
Change								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	-0.3 (9.84)	13.5 (23.53)	10.5 (8.72)	12.0 (13.81)	8.3 (17.63)	1.0 (7.74)	4.6 (10.34)	7.8 (10.29)
Median	0	0	10	9	4	0	4	8
Q1, Q3	0, 0	0, 39	3, 15	2, 28	0, 19	0, 5	-1, 9	1, 13
Min, max	-19, 17	-21, 47	0, 28	-8, 33	-23, 40	-13, 19	-13, 26	-10, 25
CYCLE 8 DAY 1								
Baseline								
n	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	90.1 (22.59)	79.2 (23.77)	78.5 (14.82)	78.4 (17.77)	73.1 (20.70)	96.3 (7.91)	81.2 (11.12)	80.0 (11.71)
Median	100	92	83	87	70	100	75	79
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99

A-40

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Analysis Value								
n	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	85.6 (22.28)	93.2 (8.11)	87.5 (8.08)	89.7 (5.87)	81.3 (17.15)	95.0 (9.22)	84.0 (11.79)	86.5 (8.29)
Median	100	97	88	89	80	100	79	82
Q1, Q3	75, 100	88, 100	80, 95	87, 92	71, 98	94, 100	76, 98	79, 94
Min, max	33, 100	79, 100	78, 100	81, 100	50, 100	75, 100	70, 100	79, 100
Change								
n	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	-4.5 (12.19)	14.0 (26.23)	9.0 (13.60)	11.3 (17.82)	8.1 (18.49)	-1.3 (4.93)	2.9 (10.91)	6.5 (11.92)
Median	0	0	6	2	3	0	-1	2
Q1, Q3	-19, 0	0, 42	0, 20	-3, 28	-2, 19	0, 0	-4, 5	-2, 13
Min, max	-25, 13	-17, 47	-8, 33	-8, 37	-17, 40	-13, 6	-9, 26	-7, 27
CYCLE 9 DAY 1								
Baseline								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	98.3 (4.91)	79.2 (24.54)	78.4 (15.69)	78.1 (18.40)	72.1 (20.53)	95.3 (8.68)	83.3 (11.51)	81.1 (12.38)
Median	100	92	83	87	70	100	79	79
Q1, Q3	100, 100	51, 100	74, 88	63, 91	55, 91	94, 100	75, 94	70, 93
Min, max	86, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	93.8 (11.57)	89.8 (16.75)	84.1 (12.53)	86.3 (13.87)	77.6 (18.46)	91.4 (12.02)	83.8 (14.14)	84.9 (12.57)
Median	100	99	88	92	75	100	83	84
Q1, Q3	88, 100	83, 100	75, 93	78, 96	64, 96	78, 100	74, 98	80, 96
Min, max	75, 100	54, 100	65, 98	61, 98	52, 100	75, 100	61, 100	61, 99
Change								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	-4.5 (9.15)	10.6 (28.25)	5.6 (13.35)	8.2 (19.39)	5.5 (19.29)	-3.9 (9.99)	0.5 (10.16)	3.8 (13.08)
Median	0	0	3	2	0	0	-1	0
Q1, Q3	-6, 0	-2, 36	-1, 15	-2, 26	-2, 6	-6, 0	-6, 3	-2, 11
Min, max	-25, 0	-33, 50	-15, 28	-22, 37	-15, 50	-25, 6	-10, 23	-15, 29

A-41

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
CYCLE 10 DAY 1								
Baseline								
n	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	100 (0.00)	86.7 (21.12)	78.5 (19.49)	81.5 (20.11)	76.7 (22.60)	98.8 (2.80)	85.8 (13.62)	84.0 (13.23)
Median	100	96	85	91	73	100	83	82
Q1, Q3	100, 100	88, 100	80, 88	83, 91	58, 100	100, 100	75, 100	76, 96
Min, max	100, 100	50, 100	45, 95	47, 97	52, 100	94, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	98.8 (2.80)	83.3 (17.43)	87.5 (11.73)	85.9 (11.54)	80.4 (19.41)	98.8 (2.80)	87.8 (11.94)	86.9 (9.13)
Median	100	79	93	88	79	100	86	82
Q1, Q3	100, 100	79, 100	78, 98	86, 91	65, 100	100, 100	78, 100	82, 94
Min, max	94, 100	58, 100	73, 98	67, 98	58, 100	94, 100	75, 100	78, 99
Change								
n	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	-1.3 (2.80)	-3.3 (9.50)	9.0 (12.94)	4.4 (9.62)	3.7 (5.59)	0.0 (4.42)	2.0 (2.88)	3.0 (5.12)
Median	0	0	10	2	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-8, 0	3, 13	0, 5	0, 6	0, 0	0, 4	0, 6
Min, max	-6, 0	-17, 8	-8, 28	-5, 21	0, 12	-6, 6	0, 6	-2, 11
CYCLE 11 DAY 1								
Baseline								
n	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	100 (0.00)	86.5 (24.38)	78.1 (22.49)	81.2 (23.21)	82.8 (20.72)	98.4 (3.13)	89.4 (12.64)	85.9 (14.47)
Median	100	98	86	91	86	100	91	89
Q1, Q3	100, 100	73, 100	65, 91	69, 94	66, 100	97, 100	79, 100	75, 97
Min, max	100, 100	50, 100	45, 95	47, 97	58, 100	94, 100	75, 100	67, 99
Analysis Value								
n	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	95.3 (9.38)	91.7 (10.21)	88.8 (11.81)	89.8 (10.25)	84.9 (17.46)	95.3 (9.38)	89.1 (13.13)	89.4 (11.26)
Median	100	94	93	93	85	100	91	92
Q1, Q3	91, 100	83, 100	80, 98	84, 96	70, 100	91, 100	78, 100	81, 98
Min, max	81, 100	79, 100	73, 98	75, 98	69, 100	81, 100	74, 100	74, 99

A-42

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Change								
n	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	-4.7 (9.38)	5.2 (16.45)	10.6 (11.79)	8.6 (13.15)	2.1 (7.22)	-3.1 (6.25)	-0.3 (6.64)	3.5 (3.34)
Median	0	0	6	2	0	0	0	3
Q1, Q3	-9, 0	-4, 15	3, 19	2, 16	-2, 6	-6, 0	-4, 4	1, 6
Min, max	-19, 0	-8, 29	3, 28	2, 28	-4, 12	-13, 0	-9, 8	1, 7
CYCLE 12 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	93.1 (12.03)	92.5 (6.61)	92.7 (7.05)	88.9 (19.25)	100 (0.00)	93.3 (11.55)	93.1 (9.19)
Median	100	100	90	92	100	100	100	97
Q1, Q3	100, 100	79, 100	88, 100	86, 100	67, 100	100, 100	80, 100	83, 100
Min, max	100, 100	79, 100	88, 100	86, 100	67, 100	100, 100	80, 100	83, 100
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-5.6 (9.62)	3.3 (1.44)	0.0 (4.13)	2.8 (4.81)	0.0 (0.00)	1.7 (2.89)	0.9 (0.40)
Median	0	0	3	2	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-17, 0	3, 5	-5, 3	0, 8	0, 0	0, 5	1, 1
Min, max	0, 0	-17, 0	3, 5	-5, 3	0, 8	0, 0	0, 5	1, 1
CYCLE 13 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99

A-43

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	93.1 (12.03)	92.5 (8.66)	92.7 (5.02)	87.5 (19.87)	100 (0.00)	92.5 (11.92)	92.6 (7.81)
Median	100	100	98	91	98	100	99	94
Q1, Q3	100, 100	79, 100	83, 98	89, 98	65, 100	100, 100	79, 100	84, 99
Min, max	100, 100	79, 100	83, 98	89, 98	65, 100	100, 100	79, 100	84, 99
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-5.6 (9.62)	3.3 (6.29)	0.0 (1.56)	1.4 (4.34)	0.0 (0.00)	0.8 (2.60)	0.5 (1.75)
Median	0	0	3	0	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-17, 0	-3, 10	-2, 2	-2, 6	0, 0	-1, 4	-1, 2
Min, max	0, 0	-17, 0	-3, 10	-2, 2	-2, 6	0, 0	-1, 4	-1, 2
CYCLE 14 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	87.5 (21.65)	94.2 (6.29)	91.7 (8.61)	97.2 (4.81)	100 (0.00)	98.3 (2.89)	95.4 (5.30)
Median	100	100	95	92	100	100	100	97
Q1, Q3	100, 100	63, 100	88, 100	83, 100	92, 100	100, 100	95, 100	90, 100
Min, max	100, 100	63, 100	88, 100	83, 100	92, 100	100, 100	95, 100	90, 100
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-11 (19.25)	5.0 (2.50)	-1.0 (5.92)	11.1 (19.25)	0.0 (0.00)	6.7 (11.55)	3.2 (3.82)
Median	0	0	5	2	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-33, 0	3, 8	-8, 3	0, 33	0, 0	0, 20	1, 8
Min, max	0, 0	-33, 0	3, 8	-8, 3	0, 33	0, 0	0, 20	1, 8

A-44

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
CYCLE 15 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	97.2 (4.81)	89.2 (9.46)	92.2 (7.16)	91.7 (12.67)	100 (0.00)	95.0 (7.60)	93.8 (7.05)
Median	100	100	85	91	98	100	99	95
Q1, Q3	100, 100	92, 100	83, 100	86, 100	77, 100	100, 100	86, 100	86, 100
Min, max	100, 100	92, 100	83, 100	86, 100	77, 100	100, 100	86, 100	86, 100
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-1.4 (2.41)	0.0 (5.00)	-0.5 (3.93)	5.6 (11.47)	0.0 (0.00)	3.3 (6.88)	1.6 (2.44)
Median	0	0	0	0	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-4, 0	-5, 5	-5, 3	-2, 19	0, 0	-1, 11	-1, 4
Min, max	0, 0	-4, 0	-5, 5	-5, 3	-2, 19	0, 0	-1, 11	-1, 4
CYCLE 16 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	100 (0.00)	90.8 (8.78)	94.3 (5.49)	91.0 (15.64)	100 (0.00)	94.6 (9.38)	94.4 (5.93)
Median	100	100	90	94	100	100	100	95
Q1, Q3	100, 100	100, 100	83, 100	89, 100	73, 100	100, 100	84, 100	88, 100
Min, max	100, 100	100, 100	83, 100	89, 100	73, 100	100, 100	84, 100	88, 100

A-45

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	1.4 (2.41)	1.7 (3.82)	1.6 (2.71)	4.9 (8.42)	0.0 (0.00)	2.9 (5.05)	2.3 (3.56)
Median	0	0	3	3	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	0, 4	-3, 5	-2, 3	0, 15	0, 0	0, 9	-1, 6
Min, max	0, 0	0, 4	-3, 5	-2, 3	0, 15	0, 0	0, 9	-1, 6
CYCLE 17 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	95.8 (7.22)	93.3 (5.77)	94.3 (5.49)	88.2 (20.45)	100 (0.00)	92.9 (12.27)	93.5 (8.93)
Median	100	100	90	94	100	100	100	97
Q1, Q3	100, 100	88, 100	90, 100	89, 100	65, 100	100, 100	79, 100	83, 100
Min, max	100, 100	88, 100	90, 100	89, 100	65, 100	100, 100	79, 100	83, 100
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-2.8 (4.81)	4.2 (1.44)	1.6 (2.71)	2.1 (3.61)	0.0 (0.00)	1.3 (2.17)	1.4 (0.00)
Median	0	0	5	3	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-8, 0	3, 5	-2, 3	0, 6	0, 0	0, 4	1, 1
Min, max	0, 0	-8, 0	3, 5	-2, 3	0, 6	0, 0	0, 4	1, 1
CYCLE 18 DAY 1								
Baseline								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	98.6 (2.41)	89.2 (5.20)	92.7 (3.61)	86.1 (24.06)	100 (0.00)	91.7 (14.43)	92.1 (8.93)
Median	100	100	88	91	100	100	100	96
Q1, Q3	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99
Min, max	100, 100	96, 100	85, 95	91, 97	58, 100	100, 100	75, 100	82, 99

A-46

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
Analysis Value								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	100 (0.00)	95.8 (7.22)	95.0 (5.00)	95.3 (4.13)	86.1 (18.90)	100 (0.00)	91.7 (11.34)	93.3 (7.81)
Median	100	100	95	94	94	100	96	95
Q1, Q3	100, 100	88, 100	90, 100	92, 100	65, 100	100, 100	79, 100	85, 100
Min, max	100, 100	88, 100	90, 100	92, 100	65, 100	100, 100	79, 100	85, 100
Change								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-2.8 (4.81)	5.8 (1.44)	2.6 (0.90)	-0.0 (6.25)	0.0 (0.00)	0.0 (3.75)	1.2 (1.75)
Median	0	0	5	3	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	-8, 0	5, 8	2, 3	-6, 6	0, 0	-4, 4	-1, 3
Min, max	0, 0	-8, 0	5, 8	2, 3	-6, 6	0, 0	-4, 4	-1, 3
CYCLE 19 DAY 1								
Baseline								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	100 (0.00)	100 (0.00)	90.0 (7.07)	93.8 (4.42)	100 (0.00)	100 (0.00)	100 (0.00)	97.2 (1.96)
Median	100	100	90	94	100	100	100	97
Q1, Q3	100, 100	100, 100	85, 95	91, 97	100, 100	100, 100	100, 100	96, 99
Min, max	100, 100	100, 100	85, 95	91, 97	100, 100	100, 100	100, 100	96, 99
Analysis Value								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	100 (0.00)	100 (0.00)	95.0 (7.07)	96.9 (4.42)	100 (0.00)	100 (0.00)	100 (0.00)	98.6 (1.96)
Median	100	100	95	97	100	100	100	99
Q1, Q3	100, 100	100, 100	90, 100	94, 100	100, 100	100, 100	100, 100	97, 100
Min, max	100, 100	100, 100	90, 100	94, 100	100, 100	100, 100	100, 100	97, 100
Change								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	5.0 (0.00)	3.1 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	1.4 (0.00)
Median	0	0	5	3	0	0	0	1
Q1, Q3	0, 0	0, 0	5, 5	3, 3	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1
Min, max	0, 0	0, 0	5, 5	3, 3	0, 0	0, 0	0, 0	1, 1

A-47

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
CYCLE 20 DAY 1								
Baseline								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	100 (0.00)	100 (0.00)	90.0 (7.07)	93.8 (4.42)	100 (0.00)	100 (0.00)	100 (0.00)	97.2 (1.96)
Median	100	100	90	94	100	100	100	97
Q1, Q3	100, 100	100, 100	85, 95	91, 97	100, 100	100, 100	100, 100	96, 99
Min, max	100, 100	100, 100	85, 95	91, 97	100, 100	100, 100	100, 100	96, 99
Analysis Value								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	100 (0.00)	97.9 (2.95)	90.0 (10.61)	93.0 (7.73)	99.0 (1.47)	100 (0.00)	99.4 (0.88)	96.5 (3.93)
Median	100	98	90	93	99	100	99	97
Q1, Q3	100, 100	96, 100	83, 98	88, 98	98, 100	100, 100	99, 100	94, 99
Min, max	100, 100	96, 100	83, 98	88, 98	98, 100	100, 100	99, 100	94, 99
Change								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
Mean (SD)	0.0 (0.00)	-2.1 (2.95)	0.0 (3.54)	-0.8 (3.31)	-1.0 (1.47)	0.0 (0.00)	-0.6 (0.88)	-0.7 (1.96)
Median	0	-2	0	-1	-1	0	-1	-1
Q1, Q3	0, 0	-4, 0	-3, 3	-3, 2	-2, 0	0, 0	-1, 0	-2, 1
Min, max	0, 0	-4, 0	-3, 3	-3, 2	-2, 0	0, 0	-1, 0	-2, 1

A-48

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.3.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged Less Than 2 Years

Time Point Value	Cognitive Functioning n (%)	Physical Functioning n (%)	Physical Symptoms Score n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	Total n (%)
BEST RESPONSE								
Baseline								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	91.0 (21.64)	79.5 (22.58)	78.6 (14.07)	78.6 (16.88)	73.7 (19.73)	94.9 (8.76)	81.4 (10.58)	80.2 (11.14)
Median	100	88	80	83	73	100	75	82
Q1, Q3	88, 100	53, 100	68, 88	64, 92	56, 98	94, 100	74, 88	69, 90
Min, max	28, 100	47, 100	45, 95	47, 97	46, 100	75, 100	71, 100	67, 99
Analysis Value								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	94.7 (11.94)	97.5 (5.00)	93.4 (6.92)	94.2 (5.37)	91.5 (9.43)	98.6 (4.52)	92.0 (8.83)	91.5 (6.81)
Median	100	100	95	94	96	100	95	92
Q1, Q3	100, 100	97, 100	90, 100	92, 99	85, 100	100, 100	88, 98	85, 97
Min, max	67, 100	88, 100	78, 100	81, 100	71, 100	85, 100	73, 100	81, 100
Change								
n	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean (SD)	3.7 (12.82)	17.9 (21.52)	14.8 (9.78)	15.6 (13.89)	17.8 (16.57)	3.8 (6.12)	10.6 (9.62)	11.2 (9.00)
Median	0	4	13	9	13	0	9	9
Q1, Q3	0, 0	0, 42	8, 20	3, 29	2, 33	0, 6	0, 20	7, 13
Min, max	-11, 39	0, 50	5, 33	3, 38	0, 50	0, 19	-2, 26	1, 29

Min = Minimum; Max = Maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Program: 0305116 Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study/programs/t_1_3_1.sas generated on 28MAR2019

A-49

Tabelle 4-3 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten < 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
BASELINE							
Baseline							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	65.4 (26.44)	65.6 (24.78)	69.7 (24.90)	80.9 (18.48)	73.6 (20.06)	67.9 (26.94)	70.7 (20.46)
Median	63	63	75	90	75	78	69
Q1, Q3	44, 88	44, 88	50, 85	65, 95	58, 90	40, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
CYCLE 2 DAY 1							
Baseline							
n	15	15	15	15	15	12	15
Mean (SD)	65.6 (24.78)	65.6 (24.78)	67.3 (25.20)	81.0 (18.24)	73.6 (20.06)	68.3 (27.25)	70.5 (19.71)
Median	63	63	65	90	75	78	69
Q1, Q3	44, 88	44, 88	45, 85	65, 95	58, 90	48, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
Analysis Value							
n	15	15	15	15	15	12	15
Mean (SD)	72.5 (23.27)	72.5 (23.27)	80.0 (21.79)	83.7 (14.57)	79.4 (15.60)	70.0 (24.38)	76.9 (17.02)
Median	75	75	85	85	78	75	81
Q1, Q3	53, 97	53, 97	70, 100	70, 100	67, 93	62, 85	56, 93
Min, max	38, 100	38, 100	35, 100	60, 100	48, 100	10, 100	52, 100
Change							
n	15	15	15	15	15	12	15
Mean (SD)	6.9 (17.08)	6.9 (17.08)	12.7 (14.00)	2.7 (8.63)	5.8 (6.60)	1.7 (11.03)	6.4 (8.06)
Median	0	0	15	0	3	0	2
Q1, Q3	0, 22	0, 22	0, 25	0, 10	0, 12	-8, 8	-1, 15
Min, max	-25, 38	-25, 38	-5, 35	-15, 15	-5, 17	-10, 23	-1, 21

A-54

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite.

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 3 DAY 1							
Baseline							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	65.4 (26.44)	65.6 (24.78)	69.7 (24.90)	80.9 (18.48)	73.6 (20.06)	67.9 (26.94)	70.7 (20.46)
Median	63	63	75	90	75	78	69
Q1, Q3	44, 88	44, 88	50, 85	65, 95	58, 90	40, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
Analysis Value							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	78.8 (25.21)	76.4 (25.93)	81.8 (20.31)	90.0 (11.04)	83.5 (14.52)	77.0 (17.20)	82.2 (17.09)
Median	88	81	85	95	85	75	86
Q1, Q3	72, 97	63, 97	75, 100	85, 100	77, 95	70, 90	76, 93
Min, max	0, 100	0, 100	20, 100	60, 100	53, 100	35, 100	35, 100
Change							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	13.4 (24.33)	10.8 (21.48)	12.1 (18.46)	9.1 (11.62)	9.9 (12.49)	9.2 (19.43)	11.4 (15.41)
Median	3	3	15	5	8	5	5
Q1, Q3	0, 28	0, 28	0, 25	0, 20	0, 20	-5, 15	-1, 23
Min, max	-34, 66	-34, 47	-20, 40	-10, 30	-12, 33	-15, 45	-10, 41
CYCLE 4 DAY 1							
Baseline							
n	15	15	15	15	15	12	15
Mean (SD)	65.6 (24.78)	65.6 (24.78)	67.3 (25.20)	81.0 (18.24)	73.6 (20.06)	68.3 (27.25)	70.5 (19.71)
Median	63	63	65	90	75	78	69
Q1, Q3	44, 88	44, 88	45, 85	65, 95	58, 90	48, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
Analysis Value							
n	15	15	15	14	14	13	15
Mean (SD)	75.0 (24.18)	75.0 (24.18)	86.0 (19.29)	88.9 (14.30)	84.0 (15.57)	76.0 (21.88)	81.2 (17.90)
Median	81	81	95	93	88	80	88
Q1, Q3	56, 97	56, 97	75, 100	85, 100	68, 98	65, 95	64, 97
Min, max	16, 100	16, 100	45, 100	60, 100	52, 100	20, 100	39, 100
Change							
n	15	15	15	14	14	12	15
Mean (SD)	9.4 (16.87)	9.4 (16.87)	18.7 (17.78)	9.3 (12.69)	12.2 (14.09)	8.3 (20.14)	10.7 (12.83)
Median	3	3	10	5	7	3	8
Q1, Q3	0, 22	0, 22	5, 35	0, 15	5, 11	0, 10	1, 18
Min, max	-19, 41	-19, 41	0, 50	-5, 35	-5, 48	-15, 60	-8, 36

A-55

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 5 DAY 1							
Baseline							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	65.4 (26.44)	65.6 (24.78)	69.7 (24.90)	80.9 (18.48)	73.6 (20.06)	67.9 (26.94)	70.7 (20.46)
Median	63	63	75	90	75	78	69
Q1, Q3	44, 88	44, 88	50, 85	65, 95	58, 90	40, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
Analysis Value							
n	17	15	17	16	14	15	17
Mean (SD)	80.1 (22.01)	78.3 (22.76)	86.2 (20.35)	90.9 (10.99)	81.8 (16.35)	71.9 (23.04)	82.6 (17.29)
Median	88	81	100	95	87	75	88
Q1, Q3	72, 94	69, 94	80, 100	90, 100	69, 98	60, 95	74, 96
Min, max	19, 100	19, 100	30, 100	60, 100	50, 100	10, 100	39, 100
Change							
n	17	15	17	16	14	14	17
Mean (SD)	14.7 (24.43)	12.7 (22.80)	16.5 (16.37)	11.3 (14.20)	10.1 (14.94)	4.9 (21.67)	11.9 (16.92)
Median	6	6	15	5	7	3	5
Q1, Q3	0, 31	-9, 31	0, 25	0, 28	3, 13	-10, 5	1, 26
Min, max	-16, 59	-16, 53	-10, 50	-5, 35	-13, 43	-30, 50	-12, 41
CYCLE 6 DAY 1							
Baseline							
n	13	13	13	13	13	11	13
Mean (SD)	66.6 (25.50)	66.6 (25.50)	66.9 (26.50)	81.2 (18.73)	73.0 (20.98)	67.7 (28.49)	70.4 (20.50)
Median	63	63	65	90	75	80	69
Q1, Q3	53, 88	53, 88	45, 85	65, 95	58, 90	35, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
Analysis Value							
n	13	13	13	12	12	12	13
Mean (SD)	73.8 (26.22)	73.8 (26.22)	82.7 (22.97)	86.7 (14.82)	81.1 (15.66)	75.1 (21.57)	79.4 (18.92)
Median	84	84	95	90	83	73	86
Q1, Q3	53, 94	53, 94	75, 100	78, 100	70, 97	63, 95	65, 96
Min, max	19, 100	19, 100	30, 100	60, 100	53, 98	25, 100	41, 99
Change							
n	13	13	13	12	12	11	13
Mean (SD)	7.2 (18.19)	7.2 (18.19)	15.8 (20.09)	7.1 (16.30)	10.3 (17.27)	8.8 (21.47)	9.0 (15.24)
Median	3	3	10	0	6	5	7
Q1, Q3	-6, 25	-6, 25	0, 30	0, 13	4, 8	0, 10	-1, 11
Min, max	-19, 31	-19, 31	-10, 50	-15, 40	-12, 47	-20, 55	-10, 40

A-56

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 7 DAY 1							
Baseline							
n	14	12	14	14	12	12	14
Mean (SD)	68.5 (26.76)	69.3 (24.64)	70.0 (26.96)	82.9 (18.16)	75.2 (20.30)	71.3 (25.15)	72.8 (20.46)
Median	67	67	78	93	76	80	74
Q1, Q3	53, 97	56, 92	45, 100	65, 100	65, 91	50, 90	54, 92
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	14	12	14	13	11	13	14
Mean (SD)	84.6 (16.78)	83.6 (17.58)	83.6 (22.05)	92.7 (6.96)	84.7 (13.01)	79.5 (13.82)	85.6 (13.14)
Median	91	91	98	90	85	75	88
Q1, Q3	78, 100	70, 98	65, 100	90, 100	73, 98	70, 90	75, 98
Min, max	50, 100	50, 100	30, 100	80, 100	63, 100	58, 100	59, 100
Change							
n	14	12	14	13	11	12	14
Mean (SD)	16.1 (19.80)	14.3 (17.65)	13.6 (21.16)	11.2 (15.57)	11.7 (17.08)	8.6 (22.40)	12.8 (16.57)
Median	13	13	15	0	10	3	10
Q1, Q3	0, 31	-2, 31	0, 25	0, 20	0, 13	-5, 22	0, 21
Min, max	-9, 53	-9, 41	-30, 50	-5, 40	-8, 47	-25, 55	-9, 41
CYCLE 8 DAY 1							
Baseline							
n	11	11	11	11	11	9	11
Mean (SD)	69.9 (25.74)	69.9 (25.74)	68.6 (28.47)	85.0 (17.61)	77.5 (19.59)	76.7 (22.50)	74.4 (19.54)
Median	72	72	80	95	77	80	79
Q1, Q3	53, 97	53, 97	45, 100	70, 100	72, 92	75, 90	57, 92
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	11	11	11	10	10	10	11
Mean (SD)	84.8 (20.57)	84.8 (20.57)	84.1 (23.22)	91.5 (8.18)	85.4 (13.33)	82.3 (14.74)	85.9 (14.60)
Median	94	94	90	93	88	84	89
Q1, Q3	81, 100	81, 100	80, 100	85, 100	82, 92	75, 95	85, 96
Min, max	41, 100	41, 100	20, 100	75, 100	52, 98	50, 100	51, 99
Change							
n	11	11	11	10	10	9	11
Mean (SD)	15.0 (19.20)	15.0 (19.20)	15.5 (26.50)	8.0 (17.03)	10.2 (21.01)	5.9 (25.15)	11.4 (18.48)
Median	16	16	15	0	7	0	8
Q1, Q3	0, 33	0, 33	0, 35	0, 20	3, 10	-5, 5	4, 15
Min, max	-9, 44	-9, 44	-20, 70	-10, 45	-20, 58	-30, 58	-16, 52

A-57

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 9 DAY 1							
Baseline							
n	12	10	12	12	10	10	12
Mean (SD)	66.4 (27.34)	66.9 (25.01)	70.4 (28.32)	82.9 (18.27)	76.1 (20.05)	73.0 (24.18)	72.5 (20.50)
Median	67	67	78	93	76	80	74
Q1, Q3	48, 92	53, 88	45, 100	65, 98	72, 90	60, 90	55, 90
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	12	10	12	11	9	11	12
Mean (SD)	80.7 (20.89)	78.8 (22.09)	80.8 (23.63)	89.5 (12.54)	80.5 (16.41)	75.6 (19.72)	82.2 (16.47)
Median	84	84	88	90	87	75	84
Q1, Q3	69, 98	66, 97	70, 100	85, 100	77, 88	65, 95	75, 95
Min, max	38, 100	38, 100	20, 100	60, 100	43, 98	35, 100	41, 99
Change							
n	12	10	12	11	9	10	12
Mean (SD)	14.3 (22.43)	11.9 (20.45)	10.4 (24.35)	8.2 (17.22)	7.1 (21.03)	2.7 (25.47)	9.7 (18.99)
Median	14	14	13	0	3	3	9
Q1, Q3	0, 33	0, 31	-8, 30	0, 25	-5, 13	-10, 20	-4, 23
Min, max	-22, 53	-22, 38	-30, 50	-20, 40	-28, 44	-45, 42	-26, 42
CYCLE 10 DAY 1							
Baseline							
n	9	9	9	9	9	8	9
Mean (SD)	66.0 (26.35)	66.0 (26.35)	63.3 (28.72)	81.7 (17.85)	73.4 (19.31)	75.0 (23.45)	70.8 (19.75)
Median	63	63	55	90	75	80	69
Q1, Q3	53, 88	53, 88	45, 85	70, 95	72, 83	68, 90	57, 80
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	9	9	9	9	9	9	9
Mean (SD)	78.8 (22.20)	78.8 (22.20)	80.0 (25.86)	88.9 (8.21)	81.9 (16.58)	76.9 (22.40)	80.9 (17.07)
Median	91	91	90	90	87	85	88
Q1, Q3	53, 94	53, 94	75, 95	80, 95	78, 90	70, 90	75, 92
Min, max	47, 100	47, 100	20, 100	80, 100	42, 98	25, 100	43, 99
Change							
n	9	9	9	9	9	8	9
Mean (SD)	12.8 (18.91)	12.8 (18.91)	16.7 (25.00)	7.2 (18.05)	8.4 (20.31)	0.8 (28.80)	10.1 (18.52)
Median	3	3	15	5	13	0	10
Q1, Q3	0, 31	0, 31	0, 35	0, 20	3, 17	-8, 18	7, 21
Min, max	-13, 41	-13, 41	-20, 55	-20, 30	-30, 42	-55, 42	-24, 42

A-58

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 11 DAY 1							
Baseline							
n	11	9	11	11	9	10	11
Mean (SD)	65.6 (28.54)	66.0 (26.35)	67.7 (28.05)	81.4 (18.32)	73.4 (19.31)	73.0 (24.18)	71.1 (20.93)
Median	63	63	75	90	75	80	69
Q1, Q3	44, 97	53, 88	45, 100	60, 95	72, 83	60, 90	54, 92
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	11	9	11	11	9	11	11
Mean (SD)	80.4 (21.47)	78.5 (22.88)	83.6 (24.30)	90.0 (8.37)	83.6 (16.53)	76.5 (17.52)	82.4 (16.19)
Median	91	91	95	90	87	75	89
Q1, Q3	66, 94	66, 94	70, 100	85, 100	83, 95	70, 90	74, 95
Min, max	38, 100	38, 100	20, 100	75, 100	43, 98	35, 100	41, 99
Change							
n	11	9	11	11	9	10	11
Mean (SD)	14.8 (21.65)	12.5 (19.95)	15.9 (28.53)	8.6 (17.19)	10.1 (20.95)	2.2 (25.14)	11.3 (20.19)
Median	13	13	20	5	10	0	10
Q1, Q3	0, 31	3, 28	0, 40	0, 20	3, 20	-10, 25	-5, 25
Min, max	-22, 50	-22, 41	-30, 65	-20, 40	-28, 50	-45, 42	-26, 46
CYCLE 12 DAY 1							
Baseline							
n	9	9	9	9	9	8	9
Mean (SD)	66.0 (26.35)	66.0 (26.35)	63.3 (28.72)	81.7 (17.85)	73.4 (19.31)	75.0 (23.45)	70.8 (19.75)
Median	63	63	55	90	75	80	69
Q1, Q3	53, 88	53, 88	45, 85	70, 95	72, 83	68, 90	57, 80
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	9	9	9	9	9	9	9
Mean (SD)	78.8 (20.89)	78.8 (20.89)	79.4 (27.89)	90.0 (7.50)	82.1 (16.28)	76.9 (19.41)	81.0 (16.12)
Median	84	84	90	90	90	80	89
Q1, Q3	78, 94	78, 94	70, 100	85, 95	73, 92	67, 90	75, 90
Min, max	41, 97	41, 97	20, 100	80, 100	48, 100	40, 100	46, 99
Change							
n	9	9	9	9	9	8	9
Mean (SD)	12.8 (22.88)	12.8 (22.88)	16.1 (26.07)	8.3 (15.61)	8.6 (20.58)	1.5 (26.24)	10.2 (20.95)
Median	22	22	10	5	10	5	10
Q1, Q3	-9, 31	-9, 31	0, 35	-5, 20	-8, 17	-15, 15	-10, 23
Min, max	-19, 41	-19, 41	-20, 55	-10, 30	-23, 40	-40, 42	-22, 40

A-59

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 13 DAY 1							
Baseline							
n	9	8	9	9	8	9	9
Mean (SD)	62.2 (29.25)	66.4 (28.14)	65.6 (28.77)	77.8 (18.39)	73.3 (20.63)	71.1 (24.85)	68.4 (21.19)
Median	59	66	75	80	75	80	67
Q1, Q3	44, 88	48, 92	45, 85	60, 95	65, 87	60, 90	54, 80
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	9	8	9	9	8	8	9
Mean (SD)	74.3 (22.90)	72.7 (23.90)	77.8 (29.06)	83.9 (9.28)	77.6 (16.21)	72.1 (18.43)	77.2 (16.70)
Median	88	75	100	85	78	75	79
Q1, Q3	56, 91	53, 94	60, 100	80, 85	71, 89	61, 83	71, 89
Min, max	38, 100	38, 100	20, 100	65, 100	47, 100	40, 100	48, 100
Change							
n	9	8	9	9	8	8	9
Mean (SD)	12.2 (34.03)	6.3 (31.07)	12.2 (17.16)	6.1 (23.15)	4.4 (19.06)	4.6 (28.14)	8.8 (23.04)
Median	9	6	15	15	6	5	12
Q1, Q3	-9, 38	-11, 31	0, 20	-15, 25	-8, 13	-15, 28	-11, 17
Min, max	-50, 59	-50, 47	-20, 40	-30, 35	-25, 38	-40, 42	-22, 42
CYCLE 14 DAY 1							
Baseline							
n	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	66.4 (28.14)	66.4 (28.14)	64.4 (30.52)	80.0 (18.32)	73.3 (20.63)	75.0 (23.45)	70.9 (21.11)
Median	66	66	63	85	75	80	73
Q1, Q3	48, 92	48, 92	43, 93	65, 95	65, 87	68, 90	55, 86
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	8	8	8	8	8	7	8
Mean (SD)	73.0 (23.80)	73.0 (23.80)	78.8 (27.87)	89.4 (9.43)	80.8 (18.26)	72.6 (28.25)	78.3 (18.71)
Median	77	77	93	90	85	85	82
Q1, Q3	56, 94	56, 94	65, 98	88, 95	78, 92	58, 90	75, 89
Min, max	31, 100	31, 100	20, 100	70, 100	40, 98	15, 95	37, 99
Change							
n	8	8	8	8	8	7	8
Mean (SD)	6.6 (23.05)	6.6 (23.05)	14.4 (25.56)	9.4 (23.06)	7.6 (23.59)	1.2 (32.60)	7.3 (22.02)
Median	5	5	13	15	11	5	10
Q1, Q3	-11, 30	-11, 30	-5, 35	-8, 25	-7, 21	-5, 30	-5, 21
Min, max	-28, 34	-28, 34	-20, 50	-30, 40	-32, 42	-65, 33	-30, 39

A-60

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 15 DAY 1							
Baseline							
n	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	66.4 (28.14)	66.4 (28.14)	64.4 (30.52)	80.0 (18.32)	73.3 (20.63)	75.0 (23.45)	70.9 (21.11)
Median	66	66	63	85	75	80	73
Q1, Q3	48, 92	48, 92	43, 93	65, 95	65, 87	68, 90	55, 86
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	70.7 (23.02)	70.7 (23.02)	78.8 (27.09)	90.0 (9.26)	80.1 (17.38)	71.3 (24.75)	76.8 (17.99)
Median	70	70	90	90	84	75	79
Q1, Q3	48, 94	48, 94	68, 98	80, 100	74, 90	63, 88	66, 92
Min, max	44, 97	44, 97	20, 100	80, 100	43, 100	20, 100	43, 98
Change							
n	8	8	8	8	8	8	8
Mean (SD)	4.3 (23.20)	4.3 (23.20)	14.4 (24.70)	10.0 (17.11)	6.8 (20.43)	-3.8 (30.56)	5.9 (19.11)
Median	-3	-3	15	10	7	0	3
Q1, Q3	-11, 27	-11, 27	-5, 33	-3, 20	0, 12	-15, 5	-2, 14
Min, max	-28, 38	-28, 38	-20, 50	-15, 40	-28, 46	-60, 50	-24, 43
CYCLE 16 DAY 1							
Baseline							
n	7	6	7	7	6	6	7
Mean (SD)	61.2 (33.50)	66.7 (33.05)	66.4 (30.51)	73.6 (18.87)	71.8 (23.93)	74.2 (27.64)	66.9 (24.00)
Median	53	70	75	70	75	85	57
Q1, Q3	28, 97	44, 97	45, 100	60, 95	58, 90	60, 90	48, 92
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	7	6	7	7	6	6	7
Mean (SD)	80.8 (17.53)	81.3 (19.16)	91.4 (13.14)	81.4 (18.64)	84.1 (9.23)	82.5 (15.08)	83.7 (9.96)
Median	78	84	100	85	80	83	86
Q1, Q3	66, 100	66, 100	75, 100	70, 95	77, 95	75, 95	73, 89
Min, max	53, 100	53, 100	70, 100	45, 100	77, 97	60, 100	68, 98
Change							
n	7	6	7	7	6	6	7
Mean (SD)	19.6 (23.92)	14.6 (21.71)	25.0 (21.60)	7.9 (30.39)	12.3 (22.73)	8.3 (23.38)	16.8 (20.44)
Median	13	8	25	15	13	3	14
Q1, Q3	0, 47	0, 34	0, 50	0, 25	3, 18	0, 15	5, 38
Min, max	-9, 50	-9, 47	0, 55	-55, 40	-21, 48	-20, 50	-13, 48

A-61

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 17 DAY 1							
Baseline							
n	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	62.5 (35.15)	62.5 (35.15)	69.0 (35.43)	72.0 (19.24)	70.9 (26.62)	71.0 (29.66)	68.0 (26.94)
Median	53	53	80	70	73	80	57
Q1, Q3	44, 97	44, 97	45, 100	60, 80	58, 90	60, 90	54, 92
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	5	5	5	5	5	4	5
Mean (SD)	83.1 (20.44)	83.1 (20.44)	93.0 (10.95)	84.0 (13.87)	85.3 (7.20)	75.4 (11.81)	84.9 (11.47)
Median	94	94	100	85	85	73	89
Q1, Q3	63, 100	63, 100	90, 100	70, 95	80, 87	66, 85	74, 92
Min, max	59, 100	59, 100	75, 100	70, 100	78, 97	65, 90	72, 98
Change							
n	5	5	5	5	5	4	5
Mean (SD)	20.6 (23.03)	20.6 (23.03)	24.0 (28.81)	12.0 (27.06)	14.4 (25.60)	11.7 (24.61)	16.9 (22.51)
Median	9	9	20	15	7	10	17
Q1, Q3	3, 41	3, 41	0, 30	10, 20	5, 22	-8, 31	5, 17
Min, max	0, 50	0, 50	0, 70	-30, 45	-15, 54	-15, 42	-8, 52
CYCLE 18 DAY 1							
Baseline							
n	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	62.5 (35.15)	62.5 (35.15)	69.0 (35.43)	72.0 (19.24)	70.9 (26.62)	71.0 (29.66)	68.0 (26.94)
Median	53	53	80	70	73	80	57
Q1, Q3	44, 97	44, 97	45, 100	60, 80	58, 90	60, 90	54, 92
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	78.1 (24.80)	78.1 (24.80)	87.0 (23.87)	79.0 (18.84)	81.4 (10.18)	78.3 (14.48)	80.4 (14.25)
Median	88	88	100	80	81	75	86
Q1, Q3	53, 100	53, 100	90, 100	75, 90	80, 85	67, 85	70, 88
Min, max	50, 100	50, 100	45, 100	50, 100	67, 95	65, 100	62, 97
Change							
n	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	15.6 (20.49)	15.6 (20.49)	18.0 (30.33)	7.0 (33.84)	10.5 (25.74)	7.3 (22.04)	12.4 (22.57)
Median	3	3	0	15	7	0	5
Q1, Q3	0, 31	0, 31	0, 20	10, 20	5, 8	-5, 15	4, 15
Min, max	0, 44	0, 44	0, 70	-50, 40	-19, 52	-15, 42	-12, 49

A-62

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 19 DAY 1							
Baseline							
n	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	73.4 (29.15)	73.4 (29.15)	66.3 (40.29)	75.0 (20.82)	70.3 (30.70)	68.8 (33.76)	71.5 (29.83)
Median	75	75	73	75	74	75	74
Q1, Q3	48, 98	48, 98	33, 100	60, 90	46, 95	43, 95	47, 96
Min, max	44, 100	44, 100	20, 100	50, 100	33, 100	25, 100	37, 100
Analysis Value							
n	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	80.5 (29.58)	80.5 (29.58)	81.3 (16.52)	90.0 (12.25)	84.9 (9.70)	82.9 (13.77)	83.5 (16.43)
Median	92	92	83	93	87	83	89
Q1, Q3	61, 100	61, 100	70, 93	80, 100	79, 91	73, 93	73, 94
Min, max	38, 100	38, 100	60, 100	75, 100	72, 95	67, 100	60, 97
Change							
n	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	7.0 (23.85)	7.0 (23.85)	15.0 (36.29)	15.0 (27.39)	14.7 (28.41)	14.2 (21.28)	12.0 (25.19)
Median	2	2	8	13	9	10	4
Q1, Q3	-8, 22	-8, 22	-10, 40	-5, 35	-4, 34	-3, 31	-3, 27
Min, max	-16, 41	-16, 41	-20, 65	-15, 50	-13, 54	-5, 42	-8, 49
CYCLE 20 DAY 1							
Baseline							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	83.3 (26.21)	83.3 (26.21)	81.7 (31.75)	83.3 (15.28)	82.8 (21.75)	83.3 (20.82)	83.0 (23.22)
Median	97	97	100	80	90	90	92
Q1, Q3	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Min, max	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Analysis Value							
n	3	3	3	3	3	2	3
Mean (SD)	87.5 (21.65)	87.5 (21.65)	88.3 (20.21)	75.0 (25.00)	80.6 (11.10)	80.0 (0.00)	83.8 (13.20)
Median	100	100	100	75	75	80	86
Q1, Q3	63, 100	63, 100	65, 100	50, 100	73, 93	80, 80	70, 96
Min, max	63, 100	63, 100	65, 100	50, 100	73, 93	80, 80	70, 96
Change							
n	3	3	3	3	3	2	3
Mean (SD)	4.2 (4.77)	4.2 (4.77)	6.7 (11.55)	-8.3 (36.86)	-2.2 (20.57)	5.0 (21.21)	0.8 (13.63)
Median	3	3	0	5	3	5	3
Q1, Q3	0, 9	0, 9	0, 20	-50, 20	-25, 15	-10, 20	-14, 13
Min, max	0, 9	0, 9	0, 20	-50, 20	-25, 15	-10, 20	-14, 13

A-63

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 21 DAY 1							
Baseline							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	83.3 (26.21)	83.3 (26.21)	81.7 (31.75)	83.3 (15.28)	82.8 (21.75)	83.3 (20.82)	83.0 (23.22)
Median	97	97	100	80	90	90	92
Q1, Q3	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Min, max	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Analysis Value							
n	3	3	3	3	3	2	3
Mean (SD)	84.4 (27.06)	84.4 (27.06)	80.0 (34.64)	78.3 (25.66)	78.9 (16.19)	80.0 (14.14)	81.6 (18.89)
Median	100	100	100	85	75	80	86
Q1, Q3	53, 100	53, 100	40, 100	50, 100	65, 97	70, 90	61, 98
Min, max	53, 100	53, 100	40, 100	50, 100	65, 97	70, 90	61, 98
Change							
n	3	3	3	3	3	2	3
Mean (SD)	1.0 (1.80)	1.0 (1.80)	-1.7 (2.89)	-5.0 (39.05)	-3.9 (18.28)	5.0 (7.07)	-1.4 (10.86)
Median	0	0	0	15	7	5	4
Q1, Q3	0, 3	0, 3	-5, 0	-50, 20	-25, 7	0, 10	-14, 5
Min, max	0, 3	0, 3	-5, 0	-50, 20	-25, 7	0, 10	-14, 5
CYCLE 22 DAY 1							
Baseline							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	83.3 (26.21)	83.3 (26.21)	81.7 (31.75)	83.3 (15.28)	82.8 (21.75)	83.3 (20.82)	83.0 (23.22)
Median	97	97	100	80	90	90	92
Q1, Q3	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Min, max	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Analysis Value							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	88.5 (19.85)	88.5 (19.85)	85.0 (15.00)	86.7 (11.55)	85.0 (9.27)	85.0 (13.23)	86.4 (12.81)
Median	100	100	85	80	87	80	92
Q1, Q3	66, 100	66, 100	70, 100	80, 100	75, 93	75, 100	72, 96
Min, max	66, 100	66, 100	70, 100	80, 100	75, 93	75, 100	72, 96
Change							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	5.2 (6.51)	5.2 (6.51)	3.3 (20.21)	3.3 (20.82)	2.2 (15.10)	1.7 (12.58)	3.4 (11.78)
Median	3	3	0	10	3	0	3
Q1, Q3	0, 13	0, 13	-15, 25	-20, 20	-13, 17	-10, 15	-8, 15
Min, max	0, 13	0, 13	-15, 25	-20, 20	-13, 17	-10, 15	-8, 15

A-64

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

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

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
CYCLE 23 DAY 1							
Baseline							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	83.3 (26.21)	83.3 (26.21)	81.7 (31.75)	83.3 (15.28)	82.8 (21.75)	83.3 (20.82)	83.0 (23.22)
Median	97	97	100	80	90	90	92
Q1, Q3	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Min, max	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Analysis Value							
n	3	3	3	3	3	2	3
Mean (SD)	87.5 (21.65)	87.5 (21.65)	90.0 (17.32)	76.7 (25.17)	81.7 (11.55)	80.0 (7.07)	84.5 (13.12)
Median	100	100	100	80	75	80	86
Q1, Q3	63, 100	63, 100	70, 100	50, 100	75, 95	75, 85	71, 97
Min, max	63, 100	63, 100	70, 100	50, 100	75, 95	75, 85	71, 97
Change							
n	3	3	3	3	3	2	3
Mean (SD)	4.2 (4.77)	4.2 (4.77)	8.3 (14.43)	-6.7 (37.86)	-1.1 (21.50)	5.0 (14.14)	1.5 (14.22)
Median	3	3	0	10	5	5	4
Q1, Q3	0, 9	0, 9	0, 25	-50, 20	-25, 17	-5, 15	-14, 14
Min, max	0, 9	0, 9	0, 25	-50, 20	-25, 17	-5, 15	-14, 14
CYCLE 24 DAY 1							
Baseline							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	83.3 (26.21)	83.3 (26.21)	81.7 (31.75)	83.3 (15.28)	82.8 (21.75)	83.3 (20.82)	83.0 (23.22)
Median	97	97	100	80	90	90	92
Q1, Q3	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Min, max	53, 100	53, 100	45, 100	70, 100	58, 100	60, 100	57, 100
Analysis Value							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	79.2 (36.08)	79.2 (36.08)	75.0 (27.84)	86.7 (23.09)	86.9 (16.52)	100 (0.00)	84.3 (23.22)
Median	100	100	80	100	92	100	95
Q1, Q3	38, 100	38, 100	45, 100	60, 100	68, 100	100, 100	58, 100
Min, max	38, 100	38, 100	45, 100	60, 100	68, 100	100, 100	58, 100
Change							
n	3	3	3	3	3	3	3
Mean (SD)	-4.2 (10.05)	-4.2 (10.05)	-6.7 (11.55)	3.3 (15.28)	4.1 (10.21)	16.7 (20.82)	1.3 (6.19)
Median	0	0	0	0	10	10	1
Q1, Q3	-16, 3	-16, 3	-20, 0	-10, 20	-8, 10	0, 40	-5, 8
Min, max	-16, 3	-16, 3	-20, 0	-10, 20	-8, 10	0, 40	-5, 8

A-65

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)

RTI-HS Project 0305116

Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study

Table 1.4.1 Summary of PedsQL-Core Domain Scores and Changes From Baseline by Scheduled Visit, Patients Aged 2 Years or More

Time Point Value	Physical Functioning n (%)	Physical Score n (%)	Emotional Functioning n (%)	Social Functioning n (%)	Psychosocial n (%)	School Functioning n (%)	Total n (%)
BEST RESPONSE							
Baseline							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	65.4 (26.44)	65.6 (24.78)	69.7 (24.90)	80.9 (18.48)	73.6 (20.06)	67.9 (26.94)	70.7 (20.46)
Median	63	63	75	90	75	78	69
Q1, Q3	44, 88	44, 88	50, 85	65, 95	58, 90	40, 90	54, 88
Min, max	19, 100	19, 100	20, 100	50, 100	33, 100	20, 100	37, 100
Analysis Value							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	89.9 (16.85)	89.0 (17.75)	95.6 (13.33)	95.3 (9.60)	91.2 (11.84)	87.0 (17.31)	89.9 (13.00)
Median	97	97	100	100	95	93	92
Q1, Q3	94, 100	94, 100	100, 100	95, 100	90, 98	83, 100	89, 99
Min, max	44, 100	44, 100	45, 100	60, 100	57, 100	35, 100	52, 100
Change							
n	17	15	17	17	15	14	17
Mean (SD)	24.4 (22.24)	23.3 (20.01)	25.9 (22.52)	14.4 (16.67)	17.6 (17.87)	19.2 (22.03)	19.2 (16.44)
Median	25	25	20	5	10	10	13
Q1, Q3	3, 44	3, 44	5, 45	0, 30	7, 28	5, 40	8, 33
Min, max	-3, 66	-3, 53	0, 70	-5, 50	-5, 58	-5, 60	-1, 52

Min = Minimum; Max = Maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Program: 0305116 Bayer PRO Analysis Larotrectinib Study/programs/t_1_4_1.sas generated on 28MAR2019

A-66

Tabelle 4-4 (Anhang): Veränderung des PedsQL Gesamtscores und Funktionen für Patienten ≥ 2 Jahre zu jeder Visite. (Fortsetzung)