

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Entrectinib (ROZLYTREK®)*

Roche Pharma AG

## Modul 4 A

*NTRK-fusionspositive solide Tumoren bei pädiatrischen  
Patienten (älter als 1 Monat und < 12 Jahre)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	9
4.2 Methodik .....	12
4.2.1 Fragestellung .....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	14
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	17
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	19
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	22
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	26
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	27
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	28
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	29
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	31
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	31
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	32
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	35
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	36
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	41
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	46
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	48
4.3.2 Weitere Unterlagen .....	48
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	48

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	48
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	49
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	49
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	49
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	52
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	52
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	52
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	52
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	53
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	53
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	54
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	55
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	55
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	55
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	55
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	56
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	56
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	56
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	57
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	57
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	58
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	58
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	58
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	78
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	79
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	79
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	79
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	80
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	80
4.6	Referenzliste .....	81
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>84</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>88</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>90</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>		<b>91</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>108</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>111</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>		

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien .....	9
Tabelle 4-2: Dosierung von Entrectinib in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (Alter > 6 Monate).....	13
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	15
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	32
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	44
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	47
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	47
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	49
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	50
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	50
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	50

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	51
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	53
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	53
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	54
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	56
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	57
Tabelle 4-30: Demographische und Krankheitscharakteristika der Wirksamkeitspopulation zu Studienbeginn (gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG und TAPISTRY, CCOD vom 16. Juli 2023) .....	65
Tabelle 4-31: Wirksamkeitsdaten (Wirksamkeitspopulation, gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG und TAPISTRY, CCOD vom 16. Juli 2023) .....	68
Tabelle 4-32: Demographische und Krankheitscharakteristika der Sicherheitspopulation zu Studienbeginn (gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02, CCOD vom 16. Juli 2023).....	70
Tabelle 4-33: Generelle Verträglichkeit der Sicherheitspopulation (gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02, CCOD vom 16. Juli 2023).....	73
Tabelle 4-34 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der pädiatrischen Patienten aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02, CCOD vom 16. Juli 2023).....	73
Tabelle 4-35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	79
Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>....	109
Tabelle 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	112

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie STARTRK-NG.....	60
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie TAPISTRY.....	62
Abbildung 4-4: Swimmer Plot zum objektiven Ansprechen (BICR-bestätigt), NTRKf+ Patienten < 18 Jahre (Wirksamkeitspopulation, gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG und TAPISTRY, CCOD vom 16. Juli 2023).....	69

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
BICR	Verblindeter, zentraler unabhängiger Review (Blinded independent central review)
BMI	Body-Mass-Index
CCOD	klinisches Cut-off-Datum (Clinical cut off date)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität (Dose-limiting toxicity)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INRC	International neuroblastoma response criteria
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten rat sarcoma
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MTC	Mixed treatment comparison
NE	Nicht auswertbar (Not evaluable)
NGS	Next generation sequencing

NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung carcinoma)
NTRK	Neurothrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
NTRKf+	NTRK-fusionspositiv
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RANO	Response assessment in neuro-oncology criteria
RCT	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
ROS1	C-ROS Onkogen 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA queries
SOC	System organ class nach MedDRA
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TMB	Tumormutationslast (Tumor mutational burden)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).*

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Welchen Zusatznutzen hat Entrectinib (Rozlytrek®) als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit Neurothropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen?

##### Datenquellen

Für die Bewertung von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahren mit *NTRK*-fusionspositiven (*NTRK*f+) soliden Tumoren konnten unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung keine vergleichenden Studien zur Ableitung des Zusatznutzens identifiziert werden. Da sie Grundlage für die Zulassung waren, werden die Ergebnisse der drei einarmigen, nicht-vergleichenden Studien STARTRK-NG, STARTRK-02, TAPISTRY als gepoolte Wirksamkeitsanalyse (STARTRK-NG, TAPISTRY) und gepoolte Sicherheitsanalyse (STARTRK-NG, STARTRK-02, TAPISTRY) zur Beantwortung der Fragestellung deskriptiv in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i> -Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen <i>NTRK</i> -Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Entrectinib als Monotherapie mit Dosierungen gemäß der Fachinformation von (Rozlytrek®)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.

Vergleichsintervention	E3	Larotrectinib (Vitrakvi®)	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie RCT.	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; RCT: randomisiert kontrollierte, klinische Studie (Randomized controlled trial)				

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

Da keine geeignete vergleichende Evidenz vorliegt, wird auf eine Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3, sowie Beanspruchung eines Zusatznutzens verzichtet. Es erfolgt die deskriptive Darstellung der Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien in Abschnitt 4.4.2.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Entrectinib als Monotherapie für Kinder älter als 1 Monat und < 12 Jahre liegen Daten aus zwei Studien von 44 pädiatrischen Patienten vor (STARTRK-NG (n=34), TAPISTRY (n=10)) vor, die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten aufwiesen (klinisches Cut-off-Datum (CCOD, Clinical cut off date: 16. Juli 2023)). Die Behandlung mit Entrectinib führte bei einem Großteil der in die Studien eingeschlossenen Kinder mit NTRKf+ soliden Tumoren zu einem raschen und anhaltenden Ansprechen. So zeigten 32/44 Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen beurteilt durch einen verblindeten, zentralen unabhängigen Review (BICR; Blinded independent central review) (72,7 % [95 %-KI: 57,21, 85,04]), wobei die Zeit bis zum Erreichen des objektiven Ansprechens im Median 1,86 Monate (1,1–7,4 Monate) betrug. Zwanzig Patienten erreichten sogar ein vollständiges Ansprechen (CR, Complete response) (n=20/44; 45,5 %). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of response) wurde noch nicht erreicht (NE [95 %-KI: 25,4; NE]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatte die Mehrheit der Kinder eine DOR von bereits mehr als 12 Monaten (84,09 % [95 %-KI: 69,62; 98,57]) erreicht, wobei die längste DOR bei den noch in der Studie befindlichen Patienten sogar 42,4 Monate betrug. Ein BICR-bestätigtes objektives Ansprechen wurde sowohl bei Patienten mit Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) als auch mit Nicht-ZNS-Tumoren erzielt - darunter infantile Fibrosarkome, Spindelzellsarkome, Melanome, papilläre Schilddrüsentumore und Nierenkrebs. Dies wurde über alle pädiatrischen Altersgruppen hinweg beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Mediane zum progressionsfreien Überleben (PFS, Progression free

survival (medianes PFS [95 %-KI: 23,1; nicht auswertbar (NE, not evaluable)]) und Gesamtüberleben (OS, Overall survival; medianes OS [95 %-KI: 35,7, NE]) noch nicht erreicht.

Für die Beurteilung der Verträglichkeit liegen Daten aus drei Studien von 91 pädiatrischen Patienten vor (STARTRK-NG (n=68), TAPISTRY (n=21) und STARTRK-02 (n=2), klinisches Cut-off-Datum (CCOD, Clinical cut off date: 16. Juli 2023)). Die Patientensicherheitsdaten aus den oben genannten Studien wurden gepoolt und gemeinsam als integrierte Sicherheitspopulation analysiert, unabhängig von der Formulierung, dem Dosierungsschema und der Dauer der Behandlung, die die Patienten erhalten haben. Insgesamt gab es keine neuen Sicherheitssignale - die Daten der gepoolten Analyse zur Verträglichkeit in den Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY entsprechen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Entrectinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Die berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Reduktion oder Unterbrechung) beherrschbar, wobei elf Patienten (12,1 %) die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen haben. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) hat das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Entrectinib bestätigt, welches unter Berücksichtigung des hohen medizinischen Bedarfs bei pädiatrischen Patienten Grundlage für die Genehmigung der Zulassungserweiterung auf das vorliegende AWG ist.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Da keine Studie vorliegt, die im Rahmen des AMNOG eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zulässt, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet. Ein Zusatznutzen ist daher nicht ableitbar.

Obgleich der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG nicht abbildbar ist, trägt Entrectinib dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten mit einem NTRK-positiven Tumor zu decken und stellt eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet dar, die wichtig zur Versorgung dieser besonderen Patientenpopulation 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).

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib (Rozlytrek®) als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

#### **Patientenpopulation**

Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

## Intervention

Entrectinib (Rozlytrek®) wird jeweils einmal täglich oral verabreicht. Die Dosisberechnung bei pädiatrischen Patienten basiert auf der Körperoberfläche (KOF) und unterscheidet sich damit von derjenigen für Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren. Gemäß Fachinformation sind nachfolgende Dosierungen für pädiatrische Patienten im Alter von > 6 Monaten einmal täglich einzunehmen.

Tabelle 4-2: Dosierung von Entrectinib in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (Alter > 6 Monate)

Körperoberfläche (KOF)	Einmal tägliche Dosis
$\leq 0,42 \text{ m}^2$	250 mg/m <sup>2</sup>
0,43 m <sup>2</sup> bis 0,50 m <sup>2</sup>	100 mg
0,51 m <sup>2</sup> bis 0,80 m <sup>2</sup>	200 mg
0,81 m <sup>2</sup> bis 1,10 m <sup>2</sup>	300 mg
1,11 m <sup>2</sup> bis 1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
$\geq 1,51 \text{ m}^2$	600 mg

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von > 1 Monat bis  $\leq 6$  Monate beträgt die Dosis 250 mg/m<sup>2</sup> KOF Entrectinib einmal täglich, auf den nächstgelegenen 10 mg-Schritt auf- oder abgerundet.

Zur genaueren Dosierung auf 10 mg Schritte können die Kapseln als Suspension zum Einnehmen zubereitet werden. Für Kinder bis ca. 6 Jahren, die bereits feste Nahrung zu sich nehmen können, steht außerdem ein filmüberzogenes Granulat zur Verfügung. Die Behandlung mit Rozlytrek erfolgt bis zu einer Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die ZVT von Entrectinib (Rozlytrek®) für das im Folgenden betrachtete Anwendungsgebiet ist:

- Larotrectinib (Vitrakvi®)

## Patientenrelevante Endpunkte

### Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

### Morbidität

- Tumoransprechen (Vollständiges Tumoransprechen [CR], Objektive Ansprechrates [ORR], Dauer des Ansprechens [DOR])

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Intrakranielles Ansprechen

### **Verträglichkeit**

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

### **Studientypen**

Für Entrectinib (Rozlytrek®) sollen zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit Studien der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz herangezogen werden.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Beim Einschluss von Studien für die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- **Patientenpopulation:** pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.
- **Intervention:** Einsatz des Wirkstoffes Entrectinib (Rozlytrek®) gemäß Zulassungsstatus im Indikationsgebiet (zugelassene Dosierung und Formulierung).

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**
  - Larotrectinib (Vitrakvi®)
- **Patientenrelevante Endpunkte:** Zur Darstellung des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Diese sind in folgende Kategorien eingeteilt: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit.
- **Studientyp:** Studien bestmöglichen Evidenzgrades.
- **Publikationstyp:** Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag.
- **Sprache:** Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.
- **Studiendauer:** Hinsichtlich der Studiendauer wurden keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Entrectinib (Rozlytrek®) laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i> -Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen <i>NTRK</i> -Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Entrectinib als Monotherapie mit Dosierungen gemäß der Fachinformation von (Rozlytrek®)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.

Vergleichsintervention	E3	Larotrectinib (Vitrakvi®)	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie RCT.	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; NTRK: Neurothrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; RCT: randomisiert kontrollierte, klinische Studie (Randomized controlled trial)				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Um randomisiert kontrollierte klinische Studien (Randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Entrectinib (Rozlytrek®) in der Indikation, lokal fortgeschrittener oder metastasierter solider Tumoren mit NTRK-Genfusion zu identifizieren, wurde am 15.05.2024 eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 verwendet (1). Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden am 15.05.2024 entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Data Suchportal der EMA und das Arzneimittelinformationssystem (AMIS) nach Studien zum zu bewertenden

Arzneimittel Entrectinib (Rozlytrek®) im Anwendungsgebiet durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde am 15.05.2024 eine Suche nach Einträgen zu bereits identifizierten Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche

---

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

auf der Website des G-BA wurden gesichtet und auf ihre Relevanz geprüft. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Anhand der in Abschnitt 4.4.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Treffer der bibliographischen Literatursuche sowie der Suche in Studienregistern von zwei Personen unabhängig selektiert. Diskrepanzen zur Einschätzung der Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge zwischen den beiden Begutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Entscheidungen wurden auf Basis der in Tabelle 4-3 dargestellten Kriterien getroffen.

#### 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.*

Nicht zutreffend.

## **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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

---

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

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

---

<sup>3</sup> 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.

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

### **Patientencharakteristika**

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den zulassungsrelevanten Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY zu Studienbeginn erhoben und werden in Abschnitt 4.4.2 deskriptiv dargestellt:

#### 1. Demographische und allgemeine Charakteristika

- Alter und Altersgruppen
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI [kg/m<sup>2</sup>])
- Lansky-/Karnofsky-Index

#### 2. Krankheitsspezifische Charakteristika

- Erstdiagnose
- Histologie
- Zeit seit Diagnose
- Ausmaß der Erkrankung
- Lokalisation der Metastasen
- Vorgegangene Therapielinien

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Darstellung des Nutzen-Risiko-Profiles in Abschnitt 4.4.2 werden Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen.

In den Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben:

- Mortalität
  - OS

- Morbidität
  - Tumoransprechen (CR, ORR, DOR)
  - PFS
  - Intrakranielles Ansprechen
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

## **Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

### **Mortalität**

#### Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod jedweder Ursache und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung überleben. Gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gilt als patientenrelevant, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (2). Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter, patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend ist der Endpunkt OS unmittelbar patientenrelevant.

### **Morbidität**

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustandes durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression und damit der Endpunkt PFS ist unmittelbar patientenrelevant. Infolge einer Progression wird eine Umstellung der Therapie erforderlich, welche wiederum zu Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgebehandlungen, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Aus diesem Grund bewertet die EMA PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (3). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (4). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small lung cell carcinoma, NSCLC) zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (5). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

## Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums. Es ist im Kontext von PFS und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant. Das Tumoransprechen ist die Summe aus partiellem und vollständigem Ansprechen.

### *Objektive Ansprechrates (ORR)*

Die ORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der systemischen Therapie teilweise oder vollständig zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast (6). Dadurch kann eine Tumorprogression verzögert werden (7).

### *Dauer des Ansprechens (DOR)*

Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumoransprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern (8). Neben der Lebenszeitverlängerung ist das Therapieziel bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren vor allem eine Reduktion der tumorbedingten Symptome und der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität (9). Eine möglichst lange DOR ist für die Patienten relevant, um ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu erhalten.

Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

## **Verträglichkeit**

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die den Patienten belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind zudem in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit beispielsweise nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar.

### *Spezifische Verträglichkeit*

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI; Adverse Events of Special Interest) werden basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um eine enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse laut Einschätzung der EMA für die Bewertung des Sicherheitsprofils der Substanz essenziell ist.

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (10, 2, 11).

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

---

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

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

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

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Metaanalysen vorliegen.

#### 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.*

---

<sup>6</sup> 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.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

---

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

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

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>13</sup> 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.

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

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

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

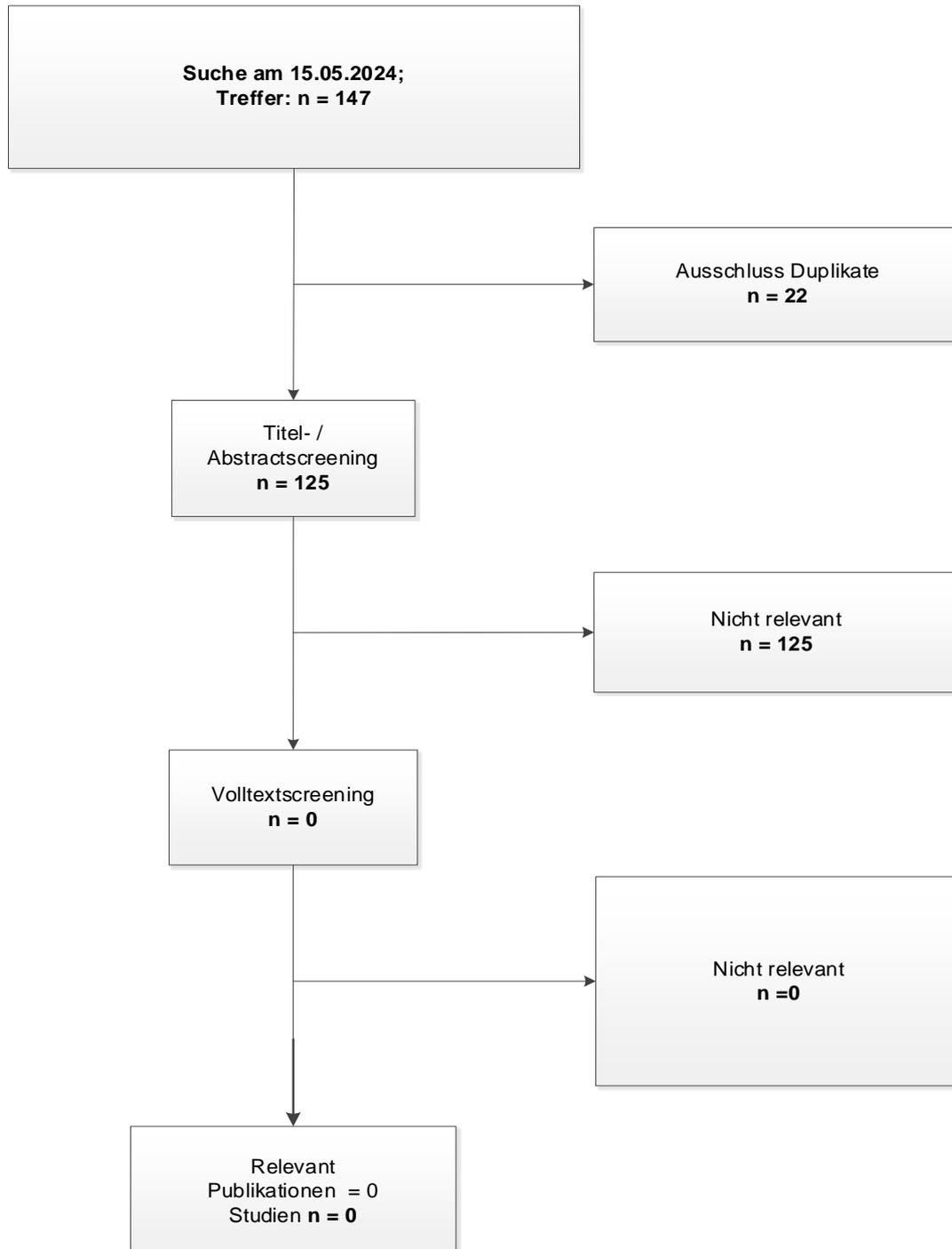


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT mit Entrectinib wurde zuletzt am 15.05.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog®) sowie CENTRAL (über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search)) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in

Anhang 4-A dokumentiert. Das Flussdiagramm in Abbildung 4-1 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT, welcher von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 147 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n=125) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Im Rahmen der Vorselektion wurden 125 Treffer von beiden Reviewern ausgeschlossen. Es wurden keine Treffer im Volltext bewertet. Somit konnte durch die bibliografische Literaturrecherche keine relevante Publikation identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Entrectinib wurde am 15.05.2024 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt.

Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurden keine relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie des AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml>) nach Ergebnisberichten: Nicht zutreffend, da keine RCT gefunden wurden.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 15.05.2024 ab.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

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

Im Studienpool der RCT sind keine Studien enthalten, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden konnten.

Für Entrectinib (Rozlytrek<sup>®</sup>) liegt keine direkt vergleichende Studie vor, die einen Vergleich gegenüber der ZVT ermöglicht. Dennoch zeigten sich in der offenen, einarmigen STARTRK-NG-Studie sowie der einarmigen TAPISTRY-Studie, die Entrectinib (Rozlytrek<sup>®</sup>) bei pädiatrischen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit

*NTRK*-Genfusion untersuchten, ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, auf dessen Basis die EMA am 27. Juni 2024 die Zulassung für pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre erteilt hat. In beiden Studien wird die Wirksamkeit von Entrectinib untersucht. Zur Bestimmung der Verträglichkeit wurde neben den beiden genannten Studien zusätzlich die Studie STARTRK-02 herangezogen. Die Ergebnisse dieser einarmigen Studien sind insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit dieser *NTRK*f+ Tumorentitäten und den zur Verfügung stehenden unbefriedigenden Therapieoptionen für pädiatrische Patienten einzuordnen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen vorgelegt, da die Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen. Eine Extrapolation der Daten von erwachsenen Patienten ist aufgrund der abweichenden *NTRK*-fusionstragenden Tumorentitäten bei pädiatrischen Patienten nicht möglich. Zudem existieren keine geeigneten Daten aus Registern oder Studien, die einen adjustierten Vergleich gegenüber der ZVT erlauben. Jedoch werden aus Gründen der Transparenz, der Vollständigkeit sowie insbesondere der klinischen Relevanz für pädiatrische Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion die Daten der STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY-Studien in Abschnitt 4.4.2 deskriptiv zusammengefasst.

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

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

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

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

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

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

Aus Gründen der Transparenz, der Vollständigkeit sowie insbesondere der klinischen Relevanz für pädiatrische Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion werden jedoch die Daten der zulassungsrelevanten einarmigen Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY in Abschnitt 4.4.2 deskriptiv zusammengefasst.

#### 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.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-29: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 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.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Da keine nutzenbewertungsrelevante Studie im Vergleich zur ZVT vorliegt, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet.

##### 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.*

NTRK-Genfusionen sind sehr seltene genetische Alterationen, die tumorentitätsübergreifend vorkommen können. Jedoch lassen sie sich in bestimmten, seltenen Tumoren wie dem

infantilen Fibrosarkom, dem Lipofibromatose-ähnlichem neuronalen Tumor, dem kongenitalen mesoblastischen Nephrom, dem sekretorischen Mamma- oder Speicheldrüsenkarzinom und den hochgradigen Gliomen bei Kindern bis 3 Jahren häufiger nachweisen. In den letzten Jahren sind eine Vielzahl zielgerichteter Therapien, darunter NTRK-Inhibitoren, in unterschiedlichen Tumorentitäten zugelassen worden. Auch histologieübergreifend und bei pädiatrischen onkologischen Erkrankungen konnten Vorteile zielgerichteter Therapien gezeigt werden (12–16).

Da Arzneimittel häufig jedoch weder für junge Patienten im Kindesalter zugelassen sind noch als kindgerechte Formulierung zur Verfügung stehen, besteht für diese Altersgruppen ein besonders hoher therapeutischer Bedarf (17).

Entrectinib erhielt aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis am 27. Juni 2024 die europäische Zulassungserweiterung als Monotherapie für pädiatrische Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit *NTRK*-Genfusion,

- bei denen, eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt und
- die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben
- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (18, 19).

Die Zulassungserweiterung von Entrectinib basiert auf einer gepoolten Wirksamkeitsanalyse der Daten für pädiatrische Patienten der zwei Studien STARTRK-NG und TAPISTRY. Zur Verträglichkeit liegen Daten einer gepoolten Analyse für pädiatrische Patienten aus den Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY vor.

Es konnten keine für die Nutzenwertung geeigneten Studien zum Einsatz von Entrectinib bei pädiatrischen Patienten mit *NTRK*f+ soliden Tumoren identifiziert werden. Dennoch lassen sich aus den oben genannten Studien, die zur pädiatrischen, histologieunabhängigen Zulassung geführt haben, Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit ableiten. Diese sind insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der zugrundeliegenden genetischen Alteration und der limitierten und zumeist unbefriedigenden Therapieoptionen für pädiatrische Patienten einzuordnen. Da sie Grundlage für die Zulassung durch die EMA waren, werden die Ergebnisse der gepoolten Wirksamkeitsanalyse (STARTRK-NG, TAPISTRY) und der gepoolten Sicherheitsanalyse (STARTRK-NG, STARTRK-02, TAPISTRY) daher im Folgenden aus Gründen der Transparenz deskriptiv dargestellt (siehe EPAR und Fachinformationen) (18, 20, 19).

### **Studiendesign der zulassungsrelevanten Einzelstudien STARTRK-NG**

Die Studie STARTRK-NG ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase I/ II-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Entrectinib bei

pädiatrischen Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, soliden oder primären ZNS-Tumoren mit und ohne NTRK1/2/3- oder C-ROS Onkogen 1 (ROS1)-Genfusion untersuchte.

Im ursprünglichen Studiendesign bestand die Phase I zunächst aus einer Dosisescalation mit dem Ziel, neben der Pharmakokinetik und der Sicherheit, auch die Dosierung für die Phase II bei pädiatrischen Patienten mit wiederauftretenden oder refraktären soliden Tumoren zu bestimmen, gefolgt von einer Phase Ib mit fünf Expansionskohorten (Kohorten A – E), die direkt nach Erreichen der empfohlenen Phase II Dosierung in eine Phase II umgewandelt worden sind. Ab dem fünften Protokollamendment wurden nur noch die zwei folgenden Kohorten untersucht:

- Kohorte B: Untersuchung des intrakraniellen Ansprechens (gemäß RANO [Response assessment in neuro-oncology criteria]-Kriterien) bei pädiatrischen Patienten mit primären ZNS-Tumoren, die eine NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion aufwiesen.
- Kohorte D: Untersuchung des Tumoransprechens (gemäß RECIST [Response evaluation criteria in solid tumors] v1.1) bei pädiatrischen Patienten mit extrakraniellen, soliden Tumoren, die eine NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion aufwiesen.

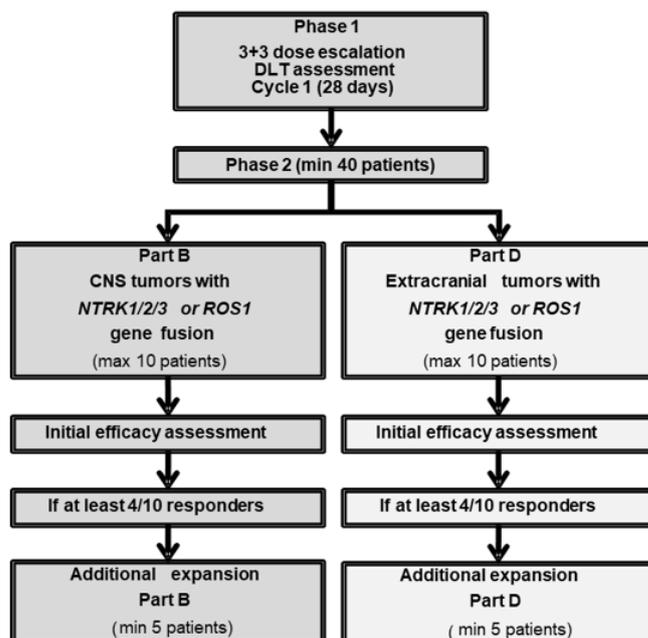


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie STARTRK-NG

Abkürzungen: DLT: Dosislimitierende Toxizität (Dose-limiting toxicity); NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; ROS1: C-ROS Onkogen 1

Die Bewertung der Antitumoraktivität erfolgte durch ein zweistufiges sequenzielles Testdesign, so dass weitere Patienten jeweils nur bei Erreichen präspezifizierter Ansprechraten in die

Phase II eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten einmal täglich oral oder über eine gastrale oder nasogastrale Sonde Entrectinib. Ein Behandlungszyklus entsprach 28 Tagen. Die Gabe von Entrectinib konnte als Kapsel, als Suspension des Kapselinhalts oder als filmüberzogenes Granulat, je nach Alter der Kinder bzw. deren Fähigkeit, Kapseln zu schlucken, erfolgen.

Während des Screenings und der Studie wurden regelmäßige Tumoruntersuchungen durchgeführt, wobei die Beurteilung der Tumorscans durch einen unabhängigen Review erfolgte. Die Behandlung mit Entrectinib konnte bis zum Progress oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerabler Nebenwirkungen fortgesetzt werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie STARTRK-NG bei Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion war die ORR gemäß RANO-Kriterien; bei Patienten mit extrakraniellen, soliden Tumoren mit NTRK1/2/3-Fusion oder ROS1-Fusion die ORR gemäß RECIST v1.1., jeweils beurteilt durch einen verblindeten, zentralen unabhängigen Review (BICR-ORR). Weitere Endpunkte umfassten u. a. das OS, die DOR, das intrakranielle Ansprechen, das ZNS-PFS, die Verträglichkeit und die Pharmakokinetik.

Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten ab Geburt bis maximal 18 Jahre mit einem Lansky-/Karnofsky-Index von  $\geq 60$  %. In Kohorte B wurden Patienten mit primären ZNS-Tumoren mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion und mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn gemäß RANO-Kriterien eingeschlossen; in Kohorte D Patienten mit extrakraniellen, soliden Tumoren mit NTRK1/2/3- oder ROS1-Genfusion und mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST zu Studienbeginn. Die Testung auf die Genfusionen musste mittels validierter und zugelassener Tests erfolgen. Die eingeschlossenen Patienten konnten sowohl eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung haben, eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion zu schwerer Morbidität geführt hätte, oder bei der keine zufriedenstellende Therapieoption zur Behandlung des soliden Tumors verfügbar war oder primäre NTRK- oder ROS1-fusionspositive ZNS-Tumoren. Eine Vorbehandlung mit zugelassenen oder sich in der Entwicklung befindlichen Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)- oder ROS1-Inhibitoren war generell ausgeschlossen.

## **TAPISTRY**

Die Studie TAPISTRY ist eine globale, offene, multizentrische, Multi-Kohorten Phase II-Plattformstudie. Sie untersuchte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener zielgerichteter Therapien oder Immuntherapien bei unterschiedlichen soliden Tumoren mit bestimmten molekulargenetischen Veränderungen oder hoher Tumormutationslast (TMB, Tumor mutational burden). Das adaptive Studiendesign ermöglichte es, zusätzliche Kohorten hinzuzufügen, um verschiedene identifizierte somatische Mutationen oder andere Biomarker durch Protokolländerungen einzuschließen. Jede Kohorte hatte eigene Endpunkte, Ein- und Ausschlusskriterien und Behandlungsanforderungen. Daten für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden in Kohorte B generiert.

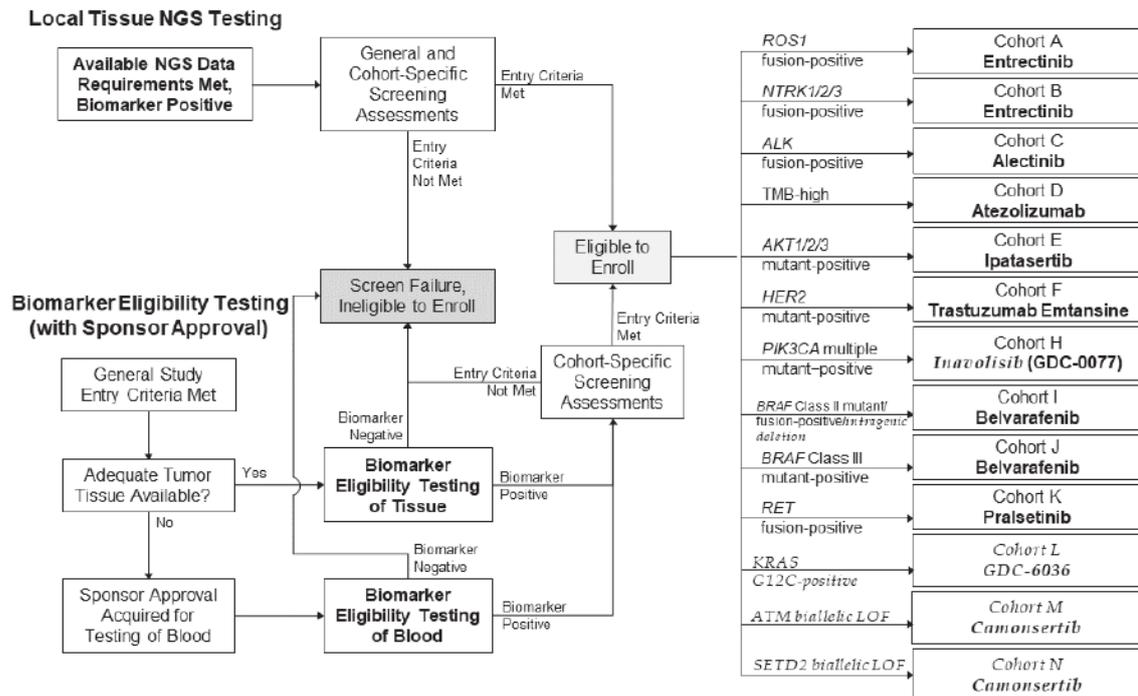


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie TAPISTRY

Abkürzungen: AKT: Proteinkinase B; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ATM: Ataxia-telangiectasia mutated; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene Homolog B1; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; KRAS; Kirsten rat sarcoma; LOF: Loss of function; NGS: Next generation sequencing; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; RET: Rearranged during transfection; ROS1: C-ROS Onkogen 1; SETD2: Set domain containing 2; TMB: Tumor mutational burden

Eingeschlossen wurden Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (messbare Erkrankung nach RECIST v.1.1, RANO oder INRC [International neuroblastoma response criteria]). Die Erkrankung konnte unter der vorherigen Behandlung fortgeschritten oder zuvor unbehandelt sein, wenn für die Patienten keine akzeptable Behandlung verfügbar war. Die Testung auf genetische Alterationen erfolgte per validierter NGS (Next generation sequencing)-Analyse; basierend auf dem Ergebnisse dieser Analyse wurden die Patienten dann der entsprechenden Kohorte zugeordnet. Je nach den Eigenschaften der zur Behandlung eingesetzten Substanz, der Verfügbarkeit einer altersgerechten Formulierung und Dosierungsempfehlung konnten auch pädiatrische Patienten von der Geburt bis zum Alter von 12 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Pädiatrische Patienten mussten für den Studieneinschluss einen Karnofsky-Score von  $\geq 50\%$  (Alter 16– < 18 Jahre) bzw. einen Lansky-Score  $\geq 50\%$  (< 16 Jahre) aufweisen.

Die Behandlung in den einzelnen Kohorten erfolgte in der Regel bis zum Fortschreiten der Erkrankung (PFS nach RECIST v1.1 oder nach RANO-Kriterien für primäre ZNS-Tumoren oder nach INRC bei Neuroblastom), dem Verlust der klinischen Wirksamkeit, dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen, dem Entzug der Einverständniserklärung oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC, Independent Review Committee) durchgeführt. Weitere

Endpunkte umfassten unter anderem DOR (per IRC und beurteilt durch den Prüfarzt), das intrakranielle Ansprechen, das PFS und das OS. Die Kohorte B der TAPISTRY-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Entrectinib bei NTRK1/2/3-fusionspositiven soliden Tumoren. Eingeschlossen wurden in diese Kohorte Patienten ab 0 Jahren. Sie durften zuvor nicht mit einem NTRK-Inhibitor behandelt worden sein, durften keine aktiven oder symptomatischen ZNS-Metastasen, keine aktiven Infektionen haben und mussten eine adäquate Organfunktion aufweisen. Die Aufnahme von Patienten mit primären ZNS-Tumoren sowie mit aktiv fortschreitenden ZNS-Metastasen in die Studie war nur möglich, wenn die Patienten innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung eine stabile Kortikosteroiddosis erhielten und keine intrakranielle Blutung oder Rückenmarksblutung in der Vorgeschichte vorlag.

### ***STARTRK-02***

Die Studie STARTRK-02 ist eine offene, multizentrische, globale Phase II-Basket-Studie zur Untersuchung von Entrectinib zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren, die eine NTRK1/2/3-, ROS-1 oder ALK-Genfusion aufweisen. Je nach entsprechender, mittels molekularer Testung nachgewiesener Genfusion, erfolgte die Behandlung mit Entrectinib in der jeweils passenden Kohorte.

Patienten erhielten einmal täglich Entrectinib im Rahmen sich wiederholender Vierwochenzyklen. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte durch ein IRC gemäß RECIST v1.1 und RANO oder für Patienten mit primärer oder sekundärer ZNS-Erkrankung gemäß RANO-BM. Behandelt wurde bis zum radiologischen Progress, konnte jedoch auch über den RECIST-Progress hinaus erfolgen, wenn ein Patient weiterhin klinisch profitierte. Der primäre Endpunkt der Studie war die BICR-ORR. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die DOR, die Zeit bis zum Ansprechen, die Rate des klinischen Nutzens (CBR) jeweils gemäß BICR, das ZNS-PFS, das PFS und das OS, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit nachgewiesener NTRK1/2/3-, ROS1- oder ALK-Genfusion, aber ohne weitere Mutation (z. B. EGFR (Epidermal growth factor receptor), KRAS). Für die Patienten durften entweder keine alternativen wirksamen Standardtherapien zur Verfügung stehen, eine Standardtherapie galt als ungeeignet oder es lag eine Unverträglichkeit vor. Die Patienten mussten eine messbare Erkrankung gemäß lokaler Beurteilung nach RECISTv1.1 haben (Ausnahme für die Kohorte "nicht auswertbar") und konnten auch mit vorhandener ZNS-Beteiligung unter bestimmten Bedingungen eingeschlossen werden. Darunter fielen Patienten mit leptomeningealer Karzinomatose, die entweder asymptomatisch oder bereits behandelt waren und deren Erkrankung im ZNS kontrolliert war. Die Verwendung einer Anfallsprophylaxe war ebenfalls zulässig, solange Patienten keine enzyminduzierenden Antiepileptika einnahmen (Erfordernis des Absetzens von enzyminduzierenden Antiepileptika mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Entrectinib bzw. Möglichkeit des Einsatzes von Nichtenzyminduzierende-Antiepileptika, wie Levetiracetam, Valproinsäure, Gabapentin, Topiramid oder Lacosamid). Der Einsatz von Kortikosteroiden, wie

Dexamethason oder andere Glukokortikoide, war nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt (in gleichbleibender oder sinkender Dosierung mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Entrectinib). Eine vorherige systemische Therapie war generell zulässig, jedoch in der Regel nicht mit TRK-, ROS1- oder ALK-Inhibitoren erlaubt (Ausnahme war eine Crizotinib-Vorbehandlung bei ALK- oder ROS1-fusionspositivem NSCLC und alleiniger ZNS-Progression). Patienten durften zudem vorher eine Strahlentherapie erhalten haben. Sie mussten mindestens 18 Jahre alt sein (Anmerkung: Diese Studie schloss Patienten ab einem Alter von 18 Jahren ein, wobei zwei pädiatrische Patienten (dokumentiert als Protokollverletzung) aufgenommen wurden, für die keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung standen (die pädiatrische Studie STARTRK-NG lief zu diesem Zeitpunkt noch nicht). Beide Patienten wiesen eine ROS1-Genalteration auf und erhielten 600 mg Entrectinib pro Tag. Sie sind somit nicht Teil der Wirksamkeitspopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet, in der Analyse zur Verträglichkeit aber enthalten.), einen ECOG-PS-Status von max. 2 und eine adäquate Organfunktion aufweisen.

### ***Klinische Wirksamkeit***

#### *Gepoolte Analyse der Daten zu NTRK-fusionspositiven soliden Tumoren bei pädiatrischen Patienten im Anwendungsgebiet*

Die Wirksamkeitspopulation der gepoolten Analyse umfasst 44 Patienten im Alter von 1,3 Monaten bis 15 Jahren mit mindestens sechs Monaten Nachbeobachtung aus den Studien STARTRK-NG (n=34) und TAPISTRY (n=10). Zum Zeitpunkt des CCOD (16. Juli 2023) waren noch 36 Patienten in der Studie, acht Patienten hatten die Studie bereits beendet. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 18,4 Monaten (0,8–56,0 Monate), die mediane Dauer der Nachbeobachtung für das OS bei 24,2 Monaten (1–66 Monate). Insgesamt hatten 21 von 44 Patienten (47,7 %) die Behandlung mit Entrectinib abgebrochen (Gründe für Therapieabbruch: Progress 7/21 (33,3 %), andere Gründe 7/21 (33,3 %), UE 5/21 Patienten (23,8 %), Zurückziehen der Einverständniserklärung 1/21 (4,8 %) und Entscheidung des Prüfarztes 1/21 (4,8 %)).

#### *Patientencharakteristika*

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Die Wirksamkeitspopulation umfasste 54,5 % Mädchen und 45,5 % Jungen, das mediane Alter bei Studieneinschluss lag bei 4 Jahren, wobei der jüngste Patient im Säuglingsalter (1,3 Monate) war. Insgesamt 47,7 % der Patienten wiesen zu Studienbeginn einen Lansky-/Karnofsky-Index von 100 auf, 22,7 % einen Score von 90, 22,7 % einen Score von 80, 2,3 % einen Score von 70 und 4,5 % einen Score von 60. Sarkome waren die häufigsten Tumoren (n=21/44, 47,7 %), gefolgt von primären ZNS-Tumoren (n=20/44, 45,5 %)). Bei 76,2 % der Kinder (n=32/44) war die Erkrankung in einem lokal fortgeschrittenen Stadium, bei 23,8 % (n=10/44) lagen bereits Metastasen (u.a. in Leber und Hirn) vor. Der überwiegende Teil der Patienten hatte bereits eine oder mehrere systemische Krebstherapien erhalten (n=25/44, 56,8 %), davon 13 Patienten

(29,5 %) eine, fünf Patienten (11,4 %) zwei, vier Patienten (9,1 %) drei, ein Patient (2,3 %) vier und zwei Patienten (4,5 %) mehr als vier Therapielinien einer systemischen Therapie. Vorherige systemische Therapien waren Chemotherapien, Immuntherapien und zielgerichtete Therapien. Darüber hinaus erhielten acht Patienten (18,2 %) zuvor eine Radiotherapie und 24 Patienten (54,5 %) zuvor eine Operation.

Tabelle 4-30: Demographische und Krankheitscharakteristika der Wirksamkeitspopulation zu Studienbeginn (gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG und TAPISTRY, CCOD vom 16. Juli 2023)

<b>Demographische und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn</b>	<b>Wirksamkeitspopulation, Gesamt (n=44)</b>
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	20 (45,5 %) 24 (54,5 %)
Alter, Jahre Median Spanne	4,0 0–15
Altersgruppen, n (%) 0–< 28 Tage ≥28 Tage bis <24 Monate ≥ 24 Monate bis <12 Jahre ≥ 12 Jahre bis <18 Jahre	0 14 (31,8 %) 24 (54,5 %) 6 (13,6 %)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Asiatisch Afroamerikanisch Kaukasisch Andere	15 (34,1 %) 1 (2,3 %) 23 (52,3 %) 5 (11,4 %)
Gewicht, kg Median Spanne	18,00 3,5–75,5
Größe, cm Median	103,30

Spanne	51,0–176,9
BMI, kg/m <sup>2</sup>	
Median	17,03
Spanne	12,3–26,6
Lansky-/Karnofsky-Index, n (%)	
60	2 (4,5 %)
70	1 (2,3 %)
80	10 (22,7 %)
90	10 (22,7 %)
100	21 (47,7 %)
Erstdiagnose, n (%)	
Primärer ZNS-Tumor	20 (45,5 %)
Nierenkrebs	1 (2,3 %)
Sarkom	21 (47,7 %)
Hautkrebs	1 (2,3 %)
Schilddrüsenkarzinom	1 (2,3 %)
Histologie, n (%)	
Anaplastisches Astrozytom	1 (2,3 %)
Anaplastisches Gangliom	1 (2,3 %)
Astrozytom	1 (2,3 %)
Diffuses Mittelliniengliom	1 (2,3 %)
Fibrosarkom	4 (9,1 %)
Ganglioneuroblastom	1 (2,3 %)
Glioblastom	4 (9,1 %)
Gliom	7 (15,9 %)
Glioneuroner Tumor	3 (6,8 %)
Infantiles Fibrosarkom	7 (15,9 %)
Medulloblastom	1 (2,3 %)
Melanom	1 (2,3 %)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (2,3 %)
Spindelzellkarzinom	8 (18,2 %)
Anderes Sarkom	2 (4,5 %)
Anderer Tumor	1 (2,3 %)
Zeit seit Diagnose, Monate	
Median	4,70

Spanne	0,81–134,1
Ausmaß der Erkrankung, n (%)	
lokal fortgeschritten	32 (76,2 %)
metastasiert	10 (23,8 %)
Metastasenlokalisation, n (%)	
Gehirn	3 (6,8 %)
Lunge	3 (6,8 %)
Andere Lokalisation	4 (9,1 %)
Vorherige Therapien	
Systemische Krebstherapie	25 (56,8 %)
Chemotherapie	22 (50,0 %)
Immuntherapie	1 (2,3 %)
zielgerichtete Therapie	4 (9,1 %)
andere Therapien	2 (4,5 %)
Radiotherapie	8 (18,2 %)
Operation	24 (54,5 %)
Anzahl vorheriger Therapielinien	
0	19 (43,2 %)
1	13 (29,5 %)
2	5 (11,4 %)
3	4 (9,1 %)
4	1 (2,3 %)
> 4	2 (4,5 %)
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index	

### Wirksamkeit in der gepoolten Kohorte

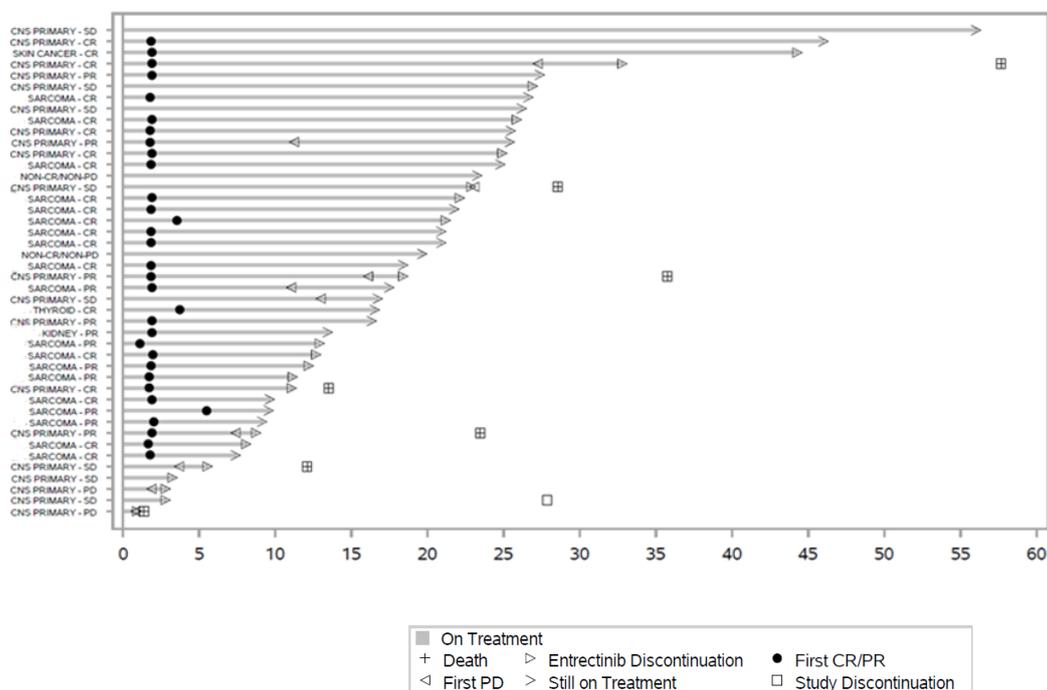
Die Behandlung mit Entrectinib führte bei einem Großteil der Kinder mit NTRKf+ soliden Tumoren zu einem raschen und anhaltenden Ansprechen. So zeigten 32/44 Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen beurteilt durch BICR (72,7 % [95 %-KI: 57,21; 85,04]), wobei die Zeit bis zum Erreichen des objektiven Ansprechens im Median 1,86 Monate (1,1–7,4 Monate) betrug. Zwanzig Patienten erreichten sogar ein CR (n=20/44; 45,5 %). Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht (NE [95 %-KI: 25,4; NE]). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatte die Mehrheit der Kinder eine DOR von 12 Monaten (84,09 % [95 %-KI: 69,62; 98,57]) erreicht, wobei die längste DOR bei den noch in der Studie befindlichen Patienten sogar 42,4 Monate betrug. Ein BICR-bestätigtes objektives Ansprechen wurde sowohl bei Patienten mit ZNS- als auch mit Nicht-ZNS-Tumoren - darunter primäre ZNS-

Tumoren, infantile Fibrosarkome, Spindelzellsarkome, Melanome, papilläre Schilddrüsentumore und Nierenkrebs - und über alle pädiatrischen Altersgruppen hinweg - erzielt. Bei den Patienten mit primären ZNS-Tumoren lag die BICR-ORR bei 10/20 (50 % [95 %-KI: 27,20; 72,80], CR 5/20 (25 %, [95 %-KI: 8,66; 49,10])). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Mediane für das PFS (medianes PFS [95 %-KI: 23,1; NE]) und das OS (medianes OS [95 %-KI: 35,7, NE]) noch nicht erreicht. Ein PFS-Ereignis trat bei elf Patienten und ein OS-Ereignis bei sieben Patienten auf.

Tabelle 4-31: Wirksamkeitsdaten (Wirksamkeitspopulation, gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG und TAPISTRY, CCOD vom 16. Juli 2023)

<b>Wirksamkeitsendpunkt</b>	<b>NTRKf+ Patienten (n=44)</b>
<u>Objektives Ansprechen (BICR-bestätigt)</u>	
ORR, n (%) (95 %-KI)	32 (72,7 %)
CR, n (%)	20 (45,5 %)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	12 (27,3 %)
Stabile Erkrankung, n (%)	8 (18,2 %)
Krankheitsprogression (PD, Progressive Disease), n (%)	2 (4,5 %)
Non-CR/Non-PD, n (%)	2 (4,5 %)
Nicht evaluierbar, n (%)	2 (4,5 %)
Fehlend, n (%)	0
	0
<u>DOR (BICR-bestätigt)</u>	
Analysierte Patienten, n	32
Time-to-Event, Median (95 %-KI), Monate	NE (25,4, NE)
<u>Zeit bis zum objektiven Ansprechen (BICR-bestätigt)</u>	
Analysierte Patienten, n	32
Mittelwert (SD), Monate	2,05 (0,79)
Median (Monate)	1,86
Spanne, Monate	1,1–5,5
<u>CBR (BICR-bestätigt)</u>	
Analysierte Patienten, n	44
CBR, n (%; 95 %-KI)	38 (86,4 %; 72,65, 94,83)
<u>PFS (BICR-bestätigt)</u>	
Analysierte Patienten, n	44

Median (95 %-KI), Monate	NE (23,1, NE)
<u>OS</u>	
Analysierte Patienten, n	44
Median (95 %-KI), Monate	NE (35,7, NE)
Abkürzungen: BICR: verblindeter, zentraler unabhängiger Review, CBR: Rate des klinischen Nutzens, CR: vollständiges Ansprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht evaluierbar, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PD: Krankheitsprogression, PR: Partielles Ansprechen	



CCOD: Jul 16 2023; DBL: Sep 7 2023 (CO40778, BO41932)

Abbildung 4-4: Swimmer Plot zum objektiven Ansprechen (BICR-bestätigt), NTRKf+ Patienten < 18 Jahre (Wirksamkeitspopulation, gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG und TAPISTRY, CCOD vom 16. Juli 2023)

### Verträglichkeit

Für die Beurteilung der Verträglichkeit liegen Daten aus drei Studien von 91 pädiatrischen Patienten vor (STARTRK-NG (n=68), TAPISTRY (n=21) und STARTRK-02 (n=2), CCOD: 16. Juli 2023). Die Patientensicherheitsdaten aus den oben genannten Studien wurden gepoolt und gemeinsam als integrierte Sicherheitspopulation analysiert, unabhängig von der

Formulierung, dem Dosierungsschema und der Dauer der Behandlung, die die Patienten erhalten haben.

*Patientendisposition, Patienten- und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn und Behandlungsdauer in der Studie*

Zum Zeitpunkt des CCOD waren 63 Patienten (69,2 %) noch in den Studien und 28 Patienten (30,8 %) hatten die Studienteilnahme bereits beendet.

Die mediane Behandlungsdauer in der Studie betrug 11,1 Monate (Spanne: 0,1–56,0). Die Patienten- und Krankheitscharakteristika aller pädiatrischen Patienten aus der gepoolten Analyse jeweils zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

Tabelle 4-32: Demographische und Krankheitscharakteristika der Sicherheitspopulation zu Studienbeginn (gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02, CCOD vom 16. Juli 2023)

<b>Demographische und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn</b>	<b>Sicherheitspopulation, Gesamt (n=91)</b>
Geschlecht, n (%)	
männlich	46 (50,5 %)
weiblich	45 (49,5 %)
Alter, Jahre	
Median	6,2
Spanne	0–17
Altersgruppen, n (%)	
≥ 28 Tage bis	21 (23,1 %)
≥2–< 12 Jahre	55 (60,4 %)
≥12–< 18 Jahre	15 (16,5 %)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Asiatisch	24 (26,4 %)
Afroamerikanisch	5 (5,5 %)
Kaukasisch	57 (62,6 %)
Andere	5 (5,5 %)
Gewicht, kg	
Median	20,10
Spanne	3,5–79,2

Größe, cm Median Spanne	112,50 51,0–176,9
Lansky-/Karnofsky-Index, n (%) 50 60 70 80 90 100	1 (1,1 %) 2 (2,3 %) 3 (3,4 %) 15 (17,0 %) 23 (26,1 %) 44 (50,0 %)
Alteration, n (%) ALK NTRK ROS keine alterierte Kinase	3 (3,3 %) 50 (54,9 %) 23 (25,3 %) 15 (16,5 %)
Erstdiagnose, n (%) primärer ZNS-Tumor Nierenkrebs Neuroblastom NSCLC MASC Sarkom Hautkrebs Schilddrüsenkarzinom	35 (38,5 %) 1 (1,1 %) 13 (14,3 %) 1 (1,1 %) 1 (1,1 %) 38 (41,8 %) 1 (1,1 %) 1 (1,1 %)
Histologie, n (%) Anaplastisches Astrozytom Anaplastisches Gangliom Astrozytom Diffuses Mittelliniengliom Fibrosarkom Ganglioneuroblastom Glioblastom Gliom Glioneuroner Tumor Infantiles Fibrosarkom	2 (2,2 %) 1 (1,1 %) 2 (2,2 %) 1 (1,1 %) 7 (7,7 %) 2 (2,2 %) 5 (5,5 %) 14 (15,4 %) 5 (5,5 %) 9 (9,9 %)

Inflammatorischer Myofibroblasten-Tumor	12 (13,2 %)
MASC	1 (1,1 %)
Medulloblastom	1 (1,1 %)
Melanom	1 (1,1 %)
Neuroblastom	13 (14,3 %)
NSCLC - NOS	1 (1,1 %)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (1,1 %)
Pilozytäres Astrozytom	1 (1,1 %)
Anderes Sarkom	2 (2,2 %)
Spindelzellkarzinom	9 (9,9 %)
Anderer Tumor	1 (1,1 %)
Zeit seit Diagnose, Monate	
Median	5,60
Spanne	0,3–164,7
Ausmaß der Erkrankung, n (%)	
lokal fortgeschritten	64 (70,3 %)
metastasiert	25 (27,5 %)
nicht erfasst	2 (2,2 %)
Metastasenlokalisierung, n (%)	
Knochen	6 (6,6 %)
Gehirn	7 (7,7 %)
Lunge	7 (7,7 %)
Lymphknoten	1 (1,1 %)
Andere Lokalisation	11 (12,1 %)
Vorherige Krebstherapien, n (%)	
Systemische Krebstherapie	55 (60,4 %)
Chemotherapie	50 (54,9 %)
Immuntherapie	15 (16,5 %)
Zielgerichtete Therapien	15 (16,5 %)
andere Therapien	14 (15,4 %)
Radiotherapie	28 (30,8 %)
Operation	52 (57,1 %)
Behandlungsdauer in der Studie mit Entrectinib, Monate	
Median	11,1

Spanne	0,1–56,0
Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase, MASC: Mammary analogue secretory carcinoma (Brustdrüsenanalogen sekretorisches Karzinom), NOS: not otherwise specified (nicht näher bestimmt), NSCLC, NTRK: Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase, ROS: C-Ros Oncogene 1, ZNS: Zentralnervensystem	

### Generelle Verträglichkeit

Übersichten zur allgemeinen Verträglichkeit finden sich in Tabelle 4-33. Die Darstellung der UE nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-34. Auf besondere Warnhinweise zu Nebenwirkungen, die unter Entrectinib auftreten können, in der pädiatrischen Population eine Rolle spielen und in der Fachinformation unter dem Abschnitt 4.4 genauer erläutert werden, wird im Anschluss an die Übersichtstabellen zur Verträglichkeit näher eingegangen (18).

Tabelle 4-33: Generelle Verträglichkeit der Sicherheitspopulation (gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02, CCOD vom 16. Juli 2023)

Domäne	Sicherheitspopulation, Gesamt (n=91)
Patienten mit UE, alle Grade	90 (98,9 %)
Patienten mit schwerwiegendem UE (SUE), alle Grade	45 (49,5 %)
Patienten mit UE Grad $\geq 3$	63 (69,2 %)
Patienten mit UE, das zum Behandlungsabbruch führte	11 (12,1 %)
Patienten mit UE Grad 5	0 (0 %)
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, PT: Preferred Terms nach MedDRA	

Tabelle 4-34 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei  $\geq 10\%$  der pädiatrischen Patienten aufgetreten sind (Sicherheitspopulation, gepoolte Analyse der Studien STARTRK-NG, TAPISTRY und STARTRK-02, CCOD vom 16. Juli 2023)

SOC/PT, n (%)	Sicherheitspopulation, Gesamt (n=91)
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	90 (98,9 %)

<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	76 (83,5 %)
Erbrechen	37 (40,7 %)
Diarrhö	36 (39,6 %)
Obstipation	34 (37,4 %)
Übelkeit	26 (28,6 %)
Bauchschmerzen	18 (19,8 %)
Flatulenz	10 (11,0 %)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	45 (49,5 %)
Kopfschmerzen	19 (20,9 %)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	62 (68,1 %)
Fieber	46 (50,5 %)
Fatigue	25 (27,5%)
<b>Untersuchungen</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	73 (80,2 %)
Gewicht erhöht	35 (38,5 %)
Aspartataminotransferase erhöht	33 (36,3 %)
Alaninaminotransferase erhöht	31 (34,1 %)
Kreatinin im Blut erhöht	30 (33,0 %)
Neutrophilenzahl erniedrigt	21 (23,1 %)
Leukozytenzahl erniedrigt	20 (22,0 %)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (17,6 %)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	41 (45,1 %)
Schmerzen in den Extremitäten	21 (23,1 %)
Arthralgie	10 (11,0 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums</b>	

<b>und Mediastinums</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	54 (59,3 %)
Husten	34 (37,4 %)
Verstopfte Nase	16 (17,6%) 12 (13,2 %)
Halsschmerzen	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	59 (64,8 %)
Infektion der oberen Atemwege	28 (30,8 %)
Harnwegsinfektion	18 (19,8 %)
COVID-19	18 (19,8 %)
Pneumonie	10 (11,0 %)
<b>Stoffwechselstörungen und Ernährungsstörungen</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	52 (57,1 %)
Verminderter Appetit	21 (23,1 %)
Hyperglykämie	16 (17,6 %)
Hypernatriämie	14 (15,4 %)
Hyperkaliämie	10 (11,0 %)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	46 (50,5 %)
Anämie	37 (40,7 %)
Neutropenie	11 (12,1 %)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	39 (42,9 %)
Ausschlag	10 (11,0 %)
<b>Augenerkrankungen*</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	27 (29,7 %)
<b>Gefäßerkrankungen*</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	14 (15,4 %)

UE	
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	39 (42,9 %)
Tibiafraktur	12 (13,2 %)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gesamtanzahl an Patienten mit mindestens einem UE	32 (35,2 %)
Hämaturie	10 (11,0 %)
*Es traten auf PT-Ebene Ereignisse bei < 10 % der pädiatrischen Patienten auf Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus disease 2019, UE: unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class nach MedDRA; PT: Preferred Terms nach MedDRA	

***Beschreibung ausgewählter unerwünschter Ereignisse, die sich auf die Warnhinweise aus der Fachinformation für die Anwendung von Entrectinib beziehen***

*Knochenfrakturen*

Unter Entrectinib traten bei 27 von 91 (29,7%) pädiatrischen Patienten Knochenfrakturen auf. Die meisten Knochenfrakturen traten bei Kindern unter 12 Jahren (24/27 Patienten) auf und betrafen die unteren Extremitäten. Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten traten einige Frakturen im Zusammenhang mit einem Sturz oder einem anderen Trauma im betroffenen Bereich auf. 14 von 27 pädiatrischen Patienten erlitten mehr als eine Knochenfraktur. Bei zehn pädiatrischen Patienten wurden Knochenbrüche mit Grad 3 berichtet. Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten wurde die Dosis von Entrectinib aufgrund der Knochenfraktur nicht angepasst. Sechs pädiatrische Patienten (6/27, 22,2 %) erlitten Knochenbrüche, die zum Abbruch der Behandlung führten. Ein Patient (1/27, 3,7 %) erlitt einen Knochenbruch, der zu einer Dosisreduzierung von Entrectinib führte, und fünf Patienten (5/27, 18,5 %) erlitten einen Knochenbruch, der zu einer Unterbrechung der Behandlung mit Entrectinib führte.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Knochenbruchs ab der ersten Entrectinib-Dosis betrug 4,3 Monate (Spanne: 2,0–28,65 Monate) in der pädiatrischen Population. Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten (85,2 %) heilten die Frakturen vollständig.

*Kognitive Störungen*

Kognitive Störungen, einschließlich Verwirrtheit, verändertem Gemütszustand, eingeschränktem Erinnerungsvermögen und Halluzinationen, wurden in klinischen Studien mit

Entrectinib berichtet. Diese Ereignisse traten vor allem bei Patienten über 65 Jahren in den Studien unter Entrectinib auf. In der pädiatrischen Population bis 18 Jahren der gepoolten Sicherheitsanalyse trat bei zwei der Patienten (2/91, 2,2%) eine Aufmerksamkeitsstörung des Schweregrads 1 und bei zwei Patienten (2/91, 2,2%) eine Aufmerksamkeitsstörung des Schweregrads 2 auf.

#### *Kongestive Herzinsuffizienz*

Kongestive Herzinsuffizienz wurde bei unter 5,5 % der pädiatrischen Patienten unter Entrectinib beobachtet. Unter den pädiatrischen Patienten gab es jeweils zwei Patienten (2,2 %) mit einem Grad 1- bzw. Grad 2-Ereignis und jeweils ein Patient mit einem Grad 3- bzw. Grad 4-Ereignis. Der Patient, der ein Grad 4-Ereignis (Lungenödem) erlitt, brach die Therapie mit Entrectinib ab und erholte sich vollständig.

#### *Verlängerung des QT-Intervalls*

Bei fünf (5,5 %) von 91 Patienten in der gepoolten Verträglichkeitsanalyse wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet (drei Patienten mit Grad 1 (3.3 %), zwei Patienten mit Grad 2 (2.2%)). Keines der berichteten Ereignisse war schwerwiegend und alle Patienten erholten sich vollständig.

#### *Zusammenfassung Verträglichkeit*

Insgesamt gab es keine neuen Sicherheitssignale - die Daten der gepoolten Analyse zur Verträglichkeit in den Studien STARTRK-NG, STARTRK-02 und TAPISTRY entsprechen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Entrectinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Die berichteten UE waren im Allgemeinen durch Dosisanpassungen (Reduktion oder Unterbrechung) beherrschbar, wobei elf Patienten (12,1 %) die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen haben. Die EMA hat das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Entrectinib bestätigt, welches unter Berücksichtigung des hohen medizinischen Bedarfs bei pädiatrischen Patienten Grundlage für die Genehmigung der Zulassungserweiterung auf das vorliegende AWG ist.

### **Zusammenfassung**

Entrectinib ist ein selektiver, oraler NTRK-Inhibitor mit hoher ZNS-Gängigkeit und intrakranieller Wirksamkeit, der seit 2020 zunächst zur Behandlung von NTRKf+ soliden Tumoren für Patienten ab 12 Jahren zugelassen wurde. Basierend auf den Daten aus dem pädiatrischen Entwicklungsprogramm ist Entrectinib seit dem 27. Juni 2024 aufgrund seines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles nun auch für Patienten älter als 1 Monat in verschiedenen

kindgerechten Formulierungen zugelassen (21). Entrectinib zeigte in den zulassungsrelevanten Studien bei Kindern älter als 1 Monat mit verschiedenen soliden NTRKf+ Tumoren - sowohl primären ZNS-, als auch Nicht-ZNS-Tumoren - klinisch bedeutsame hohe Ansprechraten mit schnellem Wirkeintritt und nachhaltigem Ansprechen.

Für Entrectinib stehen aufgrund der Seltenheit der NTRKf+ Tumoren bei Kindern keine vergleichenden Daten zur Ableitung eines Zusatznutzen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zur Verfügung. Da sich zudem die typischen NTRK-Fusions-tragenden Tumorentitäten zwischen Kindern und Erwachsenen unterscheiden, ist eine Extrapolation der bei erwachsenen Patienten gewonnenen Daten auf Kinder nicht möglich.

Es gibt zwar keine Studie, anhand derer der Zusatznutzen gemäß den Anforderungen des AMNOG abbildbar ist, dennoch lässt sich aus den Daten der gepoolten Analyse ableiten, dass Entrectinib für pädiatrische Patienten im AWG, denen keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, eine wertvolle Therapieoption bietet.

Somit trägt Entrectinib dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten mit einem NTRK-fusionspositiven Tumor zu decken und stellt eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.

#### **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 4-35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Entrectinib (Rozlytrek®) als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat und < 12 Jahre mit soliden Tumoren mit <i>NTRK</i> -Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, die bisher noch keinen <i>NTRK</i> -Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	Zusatznutzen nicht belegbar
Abkürzungen: NTRK: 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.*

Nicht zutreffend.

##### 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.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Referenzliste**

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

1. Wong SS-L, 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*; 94(4):451–5, 2006.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Köln; 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products: 18 November 2023, /CHMP/205/95 Rev.6. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf) [aufgerufen am: 02.07.2024].
4. Wörmann B. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf) [aufgerufen am: 02.07.2024].
5. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: A discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*; 16(6):657–70, 2015. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.

6. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
7. Aykan NF, Özatlı T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World Journal of Clinical Oncology*; 11(2):53–73, 2020. doi: 10.5306/wjco.v11.i2.53.
8. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*; 11(4):1121–31, 2021.
9. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.2 – September2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001OL1\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2020-09\\_02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf) [aufgerufen am: 02.07.2024].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Stand 20.02.2024; 2024.
11. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist; 2023.
12. Tsimberidou AM, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Naing A, Fu S et al. Precision medicine: Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period–The IMPACT study. *JCO*; 36(18\_suppl):LBA2553-LBA2553, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18\_suppl.LBA2553.
13. Tsimberidou A-M, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: The MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res*; 18(22):6373–83, 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1627.
14. Edsjö A, Holmquist L, Georger B, Nowak F, Gomon G, Alix-Panabières C et al. Precision cancer medicine: Concepts, current practice, and future developments. *J Intern Med*; 294(4):455–81, 2023. doi: 10.1111/joim.13709.
15. Berlanga P, Pierron G, Lacroix L, Chicard M, Adam de Beaumais T, Marchais A et al. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. *Cancer Discov*; 12(5):1266–81, 2022. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1136.
16. van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtler KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*; 11(11):2764–79, 2021. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0094.
17. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr*; 14(6):528–40, 2018. doi: 10.1007/s12519-018-0186-y.

18. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®100 mg / 200 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022855> [aufgerufen am: 02.07.2024].
19. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek® 50 mg filmüberzogenes Granulat im Beutel: Stand: Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024377> [aufgerufen am: 05.07.2024].
20. Roche Registration GmbH. EPAR PI (Deutsch): Entrectinib (ROZLYTREK). URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_de.pdf) [aufgerufen am: 05.07.2024].
21. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision P/0351/2021 of 8 September 2021 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for entrectinib (Rozlytrek), (EMEA-002096-PIP01-16-M03) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p03512021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-entrectinib-rozlytrek-emea-002096-pip01-16-m03\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p03512021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-entrectinib-rozlytrek-emea-002096-pip01-16-m03_en.pdf) [aufgerufen am: 09.07.2024].

**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):

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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.05.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 15.05.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Entrectinib	421
2	Rozlytrek	8
3	gp140trk or "gp-140-trk" or "gp 140 trk" or "gp 140-trk" or "gp-140 trk"	23
4	ro7102122 or "ro 7102122" or "ro-7102122"	0
5	rxdx101 or "rxdx-101" or "rxdx 101"	16
6	S5 or S4 OR S3 OR S2 OR S1	447
7	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	612 544
8	ti,ab,su(randomized)	898 911
9	ti,ab,su(placebo)	270 225
10	S7 OR S8 OR S9	1 191 311
11	S10 AND S6	10°
° Verdoppelungen werden aus den Suchergebnissen entfernt und sind nicht in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.		
* Duplikate werden aus den Suchergebnissen entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.		

<sup>22</sup> 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.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.05.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 16.05.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Entrectinib	1745
2	Rozlytrek	44
3	gp140trk or "gp-140-trk" or "gp 140 trk" or "gp 140-trk" or "gp-140 trk"	6
4	ro7102122 or "ro 7102122" or "ro-7102122"	0
5	rxdx101 or "rxdx-101" or "rxdx 101"	116
6	S5 or S4 OR S3 OR S2 OR S1	1 767
7	ti,ab(random*) or ti,ab,su,subst(placebo*) or ti,ab(double-blind*)	2 372 502
8	ti,ab,su,subst(placebo*)	552 642
9	su(placebo*)	465 400
10	S7 or S8 or S9	2 372 502
11	S10 AND S6	105°

---

<sup>23</sup> 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.

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	15.05.2024	
<b>Zeitsegment</b>		
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Entrectinib	33
2	Rozlytrek	1
3	gp140trk or "gp-140-trk" or "gp 140 trk" or "gp 140-trk" or "gp-140 trk"	0
4	ro7102122 or "ro 7102122" or "ro-7102122"	2
5	rxdx101 or "rxdx-101" or "rxdx 101"	3
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 in Trials	32

**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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.05.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	“Entrectinib” OR “Rozlytrek” OR “gp140trk” OR “gp-140-trk” OR “gp 140 trk” OR “gp 140-trk” OR “gp-140 trk” OR “ro7102122” OR “ro 7102122” OR “ro-7102122” OR “rxdx101” OR “rxdx-101” OR “rxdx 101”
<b>Treffer</b>	67

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.05.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	“Entrectinib” OR “Rozlytrek” OR “gp140trk” OR “gp-140-trk” OR “gp 140 trk” OR “gp 140-trk” OR “gp-140 trk” OR “ro7102122” OR “ro 7102122” OR “ro-7102122” OR “rxdx101” OR “rxdx-101” OR “rxdx 101”
<b>Treffer</b>	19

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.05.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	“Entrectinib” OR “Rozlytrek” OR “gp140trk” OR “gp-140-trk” OR “gp 140 trk” OR “gp 140-trk” OR “gp-140 trk” OR “ro7102122” OR “ro 7102122” OR “ro-7102122” OR “rxdx101” OR “rxdx-101” OR “rxdx 101”
<b>Treffer</b>	88 Einträge für <b>57 Studien</b>

#### 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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

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

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT04600219	The Effect of Tyrosine Kinase Receptor Axl on Dialysis Prognosis in Chronic Hemodialysis Patients [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04600219">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04600219</a>	A1 – Patientenpopulation
2	NCT03994796	Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03994796">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03994796</a>	A1 - Patientenpopulation
3	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02693535">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02693535</a>	A1 - Patientenpopulation
4	NCT05367388	A Study Comparing Two Different Capsules, APL-101 and PLB-1001 Capsules, in Healthy Chinese and Caucasian Participants [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05367388">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05367388</a>	A1 - Patientenpopulation
5	NCT04589832	Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589832">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589832</a>	A1 - Patientenpopulation
6	NCT02777567	KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02777567">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02777567</a>	A2 - Intervention
7	NCT01039948	A Phase 1b/2 Study in Asian Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01039948">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01039948</a>	A1 - Patientenpopulation

8	NCT04100330	A Study of Ficlatazumab With HiDAC and HiDAC Alone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04100330">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04100330</a>	A1 - Patientenpopulation
9	NCT06321055	An Observational Study to Learn More About Treatment With Regorafenib in People With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321055">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321055</a>	A1 - Patientenpopulation
10	NCT02171702	Dose Escalation Study of Oral Treatment With BIBW 2992 in Patients With Advanced Solid Tumours [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02171702">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02171702</a>	A1 - Patientenpopulation
11	NCT05770037	DETERMINE Trial Treatment Arm 01: Alectinib in Adult, Teenage/Young Adults (TYA) and Paediatric Patients With ALK Positive Cancers [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05770037">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05770037</a>	A2 - Intervention
12	NCT05770544	DETERMINE Trial Treatment Arm 03: Entrectinib in Adult, Teenage/Young Adults and Paediatric Patients With ROS1 Gene Fusion-positive Cancers [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05770544">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05770544</a>	A3 - Vergleichstherapie
13	NCT05722886	DETERMINE (Determining Extended Therapeutic Indications for Existing Drugs in Rare Molecularly Defined Indications Using a National Evaluation Platform Trial) - Master Screening Protocol [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05722886">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05722886</a>	A5 - Studientyp
14	NCT03375437	RNASARC - Molecular Screening Program of Soft Tissue Sarcomas With Complex Genomic Profile to Detect NTRK1/2/3, ROS1 or ALK Gene Fusions [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03375437">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03375437</a>	A1 - Patientenpopulation
15	NCT04325776	A Study of AL2846 Versus Zoledronic Acid in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Bone Metastasis [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04325776">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04325776</a>	A1 - Patientenpopulation
16	NCT06116240	A Clinical Trial of TQB2450 Injection Combined With AL2846 Capsules in Patients With Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06116240">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06116240</a>	A1 - Patientenpopulation
17	NCT03316599	Study of Gemcitabine, Nab-paclitaxel, and Ficlatazumab (AV-299) in Patients With Advanced Pancreatic Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316599">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316599</a>	A1 - Patientenpopulation

18	NCT00589888	FFA-Induced Hypertension and Endothelial Dysfunction [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00589888">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00589888</a>	A1 - Patientenpopulation
19	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04591431">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04591431</a>	A1 - Patientenpopulation
20	NCT05582499	Fudan University Shanghai Cancer Center Breast Cancer Precision Platform Series Study- Neoadjuvant Therapy [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582499">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582499</a>	A1 - Patientenpopulation
21	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195228">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195228</a>	A1 - Patientenpopulation
22	NCT03796260	A Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796260">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796260</a>	A1 - Patientenpopulation
23	NCT03796013	A Study to Investigate the Bioequivalence of Two Different Forms of Entrectinib (Forms A and C) Under Fasted Conditions in Healthy Subjects [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796013">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03796013</a>	A1 - Patientenpopulation
24	NCT03961100	A Performance and Bioavailability Study of Entrectinib in Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961100">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03961100</a>	A1 - Patientenpopulation
25	NCT04632992	A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04632992">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04632992</a>	A1 - Patientenpopulation
26	NCT04302025	A Study of Multiple Therapies in Biomarker-Selected Patients With Resectable Stages IB-III Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302025">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302025</a>	A1 - Patientenpopulation
27	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05159245">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05159245</a>	A1 - Patientenpopulation
28	NCT03330990	Evaluate the Effect of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Cancer Patients [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03330990">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03330990</a>	A1 - Patientenpopulation

29	NCT03066661	Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066661">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066661</a>	A5 - Studientyp
30	NCT02097810	Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02097810">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02097810</a>	A1 - Patientenpopulation
31	NCT04226833	A Study to Investigate the Effect of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Volunteers With Different Levels of Hepatic Function [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04226833">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04226833</a>	A1 - Patientenpopulation
32	NCT04644315	A Home-Based Approach Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alectinib in Locally-Advanced or Metastatic ALK-Positive Solid Tumors [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644315">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644315</a>	A1 - Patientenpopulation
33	NCT03498521	A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03498521">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03498521</a>	A1 - Patientenpopulation
34	NCT02568267	Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02568267">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02568267</a>	A1 - Patientenpopulation
35	NCT02650401	Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02650401">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02650401</a>	A1 - Patientenpopulation
36	NCT05170204	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05170204">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05170204</a>	A1 - Patientenpopulation
37	NCT03178552	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178552">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178552</a>	A1 - Patientenpopulation

38	NCT04603807	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Entrectinib and Crizotinib in Participants With Advanced or Metastatic ROS1 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With and Without Central Nervous System (CNS) Metastases [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603807">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603807</a>	A1 - Patientenpopulation
39	NCT04589845	Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589845">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589845</a>	A5 - Studientyp
40	NCT02860793	Role of PTK-7 in Acute Myeloid Leukemias [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02860793">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02860793</a>	A1 - Patientenpopulation
41	NCT02084732	Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02084732">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02084732</a>	A1 - Patientenpopulation
42	NCT04621188	Lorlatinib After Failure of First-line TKI in Patients With Advanced ROS1-positive NSCLC (ALBATROS) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04621188">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04621188</a>	A1 - Patientenpopulation
43	NCT04606381	A Study of Amivantamab Subcutaneous (SC) Administration for the Treatment of Advanced Solid Malignancies [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606381">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606381</a>	A1 - Patientenpopulation
44	NCT01945164	XL999 Administered Intravenously to a Subject With Advanced Malignancies [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01945164">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01945164</a>	A1 - Patientenpopulation
45	NCT04551495	Neoadjuvant Study of Targeting ROS1 in Combination With Endocrine Therapy in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast (ROSALINE) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04551495">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04551495</a>	A1 - Patientenpopulation
46	NCT03991871	HARapan kiTa ECP (External Counter Pulsation) Study HARTEC Study [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991871">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03991871</a>	A1 - Patientenpopulation
47	NCT02571530	Super-selective Intra-arterial Cerebral Infusion of Trastuzumab for the Treatment of Cerebral Metastases of HER2/Neu Positive Breast Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02571530">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02571530</a>	A1 - Patientenpopulation
48	NCT00968968	Continued HER2 Suppression With Lapatinib Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Alone [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00968968">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00968968</a>	A1 - Patientenpopulation

49	NCT03114228	An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03114228">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03114228</a>	A1 - Patientenpopulation
50	NCT02624570	Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02624570">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02624570</a>	A1 - Patientenpopulation
51	NCT03379727	Study to Assess the Safety and Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Combination With Standard Chemotherapy During Induction and Consolidation Followed by 12 Months of Maintenance Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FMS-like Tyrosine 3 (FLT3) Kinase Receptor-mutated Acute Myeloid Leukemia [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379727">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379727</a>	A1 - Patientenpopulation
52	NCT05238831	SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05238831">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05238831</a>	A1 - Patientenpopulation
53	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03878524">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03878524</a>	A1 - Patientenpopulation
54	NCT05396859	Entrectinib in Combination With ASTX727 for the Treatment of Relapsed/Refractory TP53 Mutated Acute Myeloid Leukemia [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396859">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396859</a>	A1 - Patientenpopulation
55	NCT02065323	A Study of Dovitinib With Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Patients With Metastatic Prostate Cancer Receiving Primary ADT [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02065323">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02065323</a>	A1 - Patientenpopulation
56	NCT04817956	Improving Public Cancer Care by Implementing Precision Medicine in Norway [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817956">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817956</a>	A1 - Patientenpopulation
57	NCT01380782	BIBF 1120 for Recurrent High-Grade Gliomas [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01380782">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01380782</a>	A1 - Patientenpopulation
58	NCT05834348	A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834348">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834348</a>	A1 - Patientenpopulation

59	NCT03056599	Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO Device in Soft Tissue Sarcoma [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056599">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056599</a>	A1 - Patientenpopulation
60	NCT05525858	KPMNG Study of MOlecular Profiling Guided Therapy Based on Genomic Alterations in Advanced Solid Tumors II [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05525858">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05525858</a>	A1 - Patientenpopulation
61	NCT02048488	A Phase I/IIa Open-Label, Dose Escalation and Cohort Expansion Trial of Oral TSR-011 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02048488">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02048488</a>	A1 - Patientenpopulation
62	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial) [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02925234">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02925234</a>	A1 - Patientenpopulation
63	NCT02069418	Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02069418">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02069418</a>	A1 - Patientenpopulation
64	NCT05346536	Liquid Biopsy and Pancreas Cancer: Detection of AXL(+) CTCs (CTC-AXL-PANC) [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346536">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346536</a>	A1 - Patientenpopulation
65	NCT03774238	Determinants of the Vascular Response to Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03774238">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03774238</a>	A1 - Patientenpopulation
66	NCT02587650	Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02587650">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02587650</a>	A1 - Patientenpopulation
67	NCT02901301	Pembrolizumab, Trastuzumab, HER2 Positive Gastric Cancer [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02901301">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02901301</a>	A1 - Patientenpopulation
68	NCT05170204	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021220007">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021220007</a>	A1 - Patientenpopulation
69	NCT03994796	Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases [Zugriffdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03994796">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03994796</a>	A1 - Patientenpopulation

70	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02693535">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02693535</a>	A1 - Patientenpopulation
71	NCT04589832	Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589832">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589832</a>	A1 - Patientenpopulation
72	NCT05722886	DETERMINE (Determining Extended Therapeutic Indications for Existing Drugs in Rare Molecularly Defined Indications Using a National Evaluation Platform Trial) - Master Screening Protocol [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722886">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722886</a>	A5 - Studientyp
73	NCT05770544	DETERMINE Trial Treatment Arm 03: Entrectinib in Adult, Teenage/Young Adults and Paediatric Patients With ROS1 Gene Fusion-positive Cancers [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05770544">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05770544</a>	A5 - Studientyp
74	tno=R000043136	All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule - Advanced or recurrent solid tumors with NTRK gene fusions - [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043136">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000043136</a>	A5 - Studientyp
75	tno=R000045081	All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule -ROS1 fusion gene-positive unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer- [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045081">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045081</a>	A1 - Patientenpopulation
76	tno=R000045060	All-Patient General Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule -ROS1 fusion gene-positive unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer- [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045060">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045060</a>	A1 - Patientenpopulation
77	tno=R000045249	Special Drug Use Surveillance of Rozlytrek Capsule in Pediatric Patients - Advanced or recurrent solid tumors with NTRK gene fusions - [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045249">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045249</a>	A5 - Studientyp
78	NCT03178552	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223780">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223780</a>	A1 - Patientenpopulation

79	2021-004149-19	A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19</a>	A1 - Patientenpopulation
80	2021-004149-19	A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19</a>	A1 - Patientenpopulation
81	2021-004149-19	A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19</a>	A1 - Patientenpopulation
82	ISRCTN57815030	A study to assess the distribution of entrectinib capsule in the blood of healthy adults compared to nasogastric and oral suspension of entrectinib [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN57815030">https://www.isrctn.com/ISRCTN57815030</a>	A1 - Patientenpopulation
83	2019-001155-39	A Study of Entrectinib (RXDX-101) in Pediatrics and Young Adults with No Curative First-Line Treatment Option or Recurrent/Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39</a>	A5 - Studientyp
84	2019-001155-39	A Study of Entrectinib (RXDX-101) in Pediatrics with Locally Advanced or Metastatic Solid or Primary CNS Tumors and/or Who Have No Satisfactory Treatment Options [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39</a>	A5 - Studientyp
85	s/Details/5140	RANDOMIZED, OPEN LABEL, MULTICENTER, PHASE III STUDY OF ENTRECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN PATIENTS WITH LOCALLY-ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING ROS1 GENE REARRANGEMENTS WITH AND WITHOUT CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5140">https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5140</a>	A1 - Patientenpopulation
86	2019-003859-11	A Study of Entrectinib versus Crizotinib in Patients with Locally-Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Gene Rearrangements With and Without Central Nervous System Metastases [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003859-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003859-11</a>	A1 - Patientenpopulation

87	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431</a>	A1 - Patientenpopulation
88	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195228">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195228</a>	A1 - Patientenpopulation
89	NCT03961100	A Performance and Bioavailability Study of Entrectinib in Healthy Volunteers [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961100">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961100</a>	A1 - Patientenpopulation
90	NCT04632992	A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632992">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632992</a>	A1 - Patientenpopulation
91	NCT04302025	A Study of Multiple Therapies in Biomarker-Selected Patients With Resectable Stages IB-III Non-Small Cell Lung Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025</a>	A1 - Patientenpopulation
92	NCT03796013	A Study to Investigate the Bioequivalence of Two Different Forms of Entrectinib (Forms A and C) Under Fasted Conditions in Healthy Subjects [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796013">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796013</a>	A1 - Patientenpopulation
93	NCT03796260	A Study to Investigate the Relative Bioavailability of Entrectinib Capsule Formulations F1 and F06 Under Fed Conditions in Healthy Participants [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796260">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03796260</a>	A1 - Patientenpopulation
94	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05159245">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05159245</a>	A1 - Patientenpopulation
95	2021-000689-14	Finnish national phase 2 study to evaluate targeted drug treatment in advanced cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14</a>	A1 - Patientenpopulation
96	NCT03498521	A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521</a>	A1 - Patientenpopulation

97	NCT05170204	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170204">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170204</a>	A1 - Patientenpopulation
98	NCT04603807	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Entrectinib and Crizotinib in Participants With Advanced or Metastatic ROS1 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With and Without Central Nervous System (CNS) Metastases [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603807">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603807</a>	A1 - Patientenpopulation
99	NCT03178552	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552</a>	A1 - Patientenpopulation
100	NCT04226833	A Study to Investigate the Effect of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Volunteers With Different Levels of Hepatic Function [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04226833">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04226833</a>	A1 - Patientenpopulation
101	NCT02568267	Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267</a>	A1 - Patientenpopulation
102	NCT03330990	Evaluate the Effect of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Midazolam in Cancer Patients [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330990">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330990</a>	A1 - Patientenpopulation
103	NCT03066661	Expanded Access to Entrectinib for Cancers With NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Fusions [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066661</a>	A3 - Vergleichstherapie
104	NCT02650401	Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401</a>	A5 - Studientyp
105	NCT02097810	Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097810</a>	A1 - Patientenpopulation

106	NCT04589845	Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04589845">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04589845</a>	A5 - Studientyp
107	2020-004466-19	Study of lorlatinib in patients with lung cancer characterized by a modification of a gene called ROS1 after a first line treatment by crizotinib or entrectinib [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19</a>	A2 - Intervention
108	2014-001326-15	A clinical study to investigate the safety and efficacy of RDX-101 in patients with locally Advanced or Metastatic Cancer [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15</a>	A1 - Patientenpopulation
109	2019-004942-14	Neoadjuvant study of targeting ROS1 in combination with endocrine therapy in invasive Lobular carcinoma of the breast [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004942-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004942-14</a>	A1 - Patientenpopulation
110	NCT04551495	Neoadjuvant Study of Targeting ROS1 in Combination With Endocrine Therapy in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast (ROSALINE) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551495">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551495</a>	A1 - Patientenpopulation
111	jRCTs041200030	A feasibility study of patient-proposed healthcare services with entrectinib in patients with ROS1-fusion-positive pediatric brain tumors [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200030">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200030</a>	A1 - Patientenpopulation
112	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33</a>	A1 - Patientenpopulation
113	jRCT2031210004	Phase II Study of Entrectinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma harboring ROS1 Rearrangement detected by Liquid Biopsy [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210004">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210004</a>	A5 - Studientyp

114	NCT05396859	Entrectinib in Combination With ASTX727 for the Treatment of Relapsed/Refractory TP53 Mutated Acute Myeloid Leukemia [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05396859">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05396859</a>	A1 - Patientenpopulation
115	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878524">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03878524</a>	A1 - Patientenpopulation
116	NCT05238831	SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05238831">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05238831</a>	A1 - Patientenpopulation
117	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35</a>	A1 - Patientenpopulation
118	NCT05834348	A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834348">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834348</a>	A1 - Patientenpopulation
119	NCT05170204	A PHASE I-III, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE THERAPIES IN COHORTS OF PATIENTS SELECTED ACCORDING TO BIOMARKER STATUS, WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE, STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53740">https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53740</a>	A1 - Patientenpopulation
120	NCT04603807	RANDOMIZED, OPEN LABEL, MULTICENTER, PHASE III STUDY OF ENTRECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN PATIENTS WITH LOCALLYADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING ROS1 GENE REARRANGEMENTS WITH AND WITHOUT CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54429">https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54429</a>	A1 - Patientenpopulation
121	NCT05525858	KPMNG Study of MOlecular Profiling Guided Therapy Based on Genomic Alterations in Advanced Solid Tumors II [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05525858">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05525858</a>	A1 - Patientenpopulation
122	?trialid=63392	A study to compare tyrosine kinase inhibitor versus tyrosine kinase inhibitor with intrathecal methotrexate in lung cancer patients with brain metastasis [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=63392">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=63392</a>	A3 - Vergleichstherapie

123	000284864.aspx	Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program Substudy Addendum 13 substudy 31: Entrectinib [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://anzctr.org.au/ACTRN12621000284864.aspx">https://anzctr.org.au/ACTRN12621000284864.aspx</a>	A1 - Patientenpopulation
124	NCT02587650	Capmatinib, Ceritinib, Regorafenib, or Entrectinib in Treating Patients With BRAF/NRAS Wild-Type Stage III-IV Melanoma [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587650">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02587650</a>	A1 - Patientenpopulation
125	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19</a>	A1 - Patientenpopulation
126	2021-003091-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Taletrectinib in Patients with Advanced or Metastatic ROS1 Positive NSCLC and Other Solid Tumors [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003091-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003091-14</a>	A1 - Patientenpopulation
127	2017-004246-20	A Phase 1 Study of the TRK Inhibitor Selitrectinib (BAY 2731954) in Adult and Pediatric Subjects with Previously Treated NTRK Fusion Cancers Formerly: A Phase 1/2 Study of the TRK Inhibitor LOXO-1 [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004246-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004246-20</a>	A2 - Intervention
128	2015-003385-84	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84</a>	A1 - Patientenpopulation
129	2021-004149-19	A PHASE I-III, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE THERAPIES IN COHORTS OF PATIENTS SELECTED ACCORDING TO BIOMARKER STATUS, WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE, STAGE I [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19</a>	A1 - Patientenpopulation

130	2019-001155-39	A PHASE 1/2, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION AND EXPANSION STUDY OF ENTRECTINIB (RXDX-101) IN PEDIATRICS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID OR PRIMARY CNS TUMORS AND/OR WHO HAVE NO SATISFACTORY [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39</a>	A5 - Studientyp
131	2017-003040-20	A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20</a>	A1 - Patientenpopulation
132	2020-001847-16	TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNOONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001847-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001847-16</a>	A5 - Studientyp
133	2019-003859-11	RANDOMIZED, OPEN LABEL, MULTICENTER, PHASE III STUDY OF ENTRECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN PATIENTS WITH LOCALLYADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBORING ROS1 GENE REARRANGEMENTS WI [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003859-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003859-11</a>	A1 - Patientenpopulation
134	2018-002190-21	The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21</a>	A1 - Patientenpopulation
135	2019-000783-15	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, TWO PART STUDY TO EXPLORE THE PERFORMANCE OF ENTRECTINIB PROTOTYPE MINI-TABLET FORMULATIONS AND THE EFFECT OF DRUG SUBSTANCE PARTICLE SIZE ON ENTRECTINIB BIOAVAILABILITY I [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000783-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000783-15</a>	A1 - Patientenpopulation
136	2021-000689-14	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14</a>	A1 - Patientenpopulation

137	2020-004466-19	A phase II single-group assignment, multicenter study of efficacy and safety of lorlatinib monotherapy after failure of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced ROS1-positive [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004466-19</a>	A1 - Patientenpopulation
138	2014-001326-15	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15</a>	A1 - Patientenpopulation
139	2019-004942-14	Neoadjuvant study of targeting ROS1 in combination with endocrine therapy in invAsive Lobular carcinoma of the breast [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004942-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004942-14</a>	A1 - Patientenpopulation
140	2021-002477-26	A Phase 1/2 Study of the Highly Selective ROS1 Inhibitor NVL-520 in Patients with Advanced NSCLC and Other Solid Tumors (ARROS-1) [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002477-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002477-26</a>	A2 - Intervention
141	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35</a>	A1 - Patientenpopulation
142	2017-000076-28	A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a>	A1 - Patientenpopulation
143	2016-003616-13	A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, [Zugriffsdatum: 15.05.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003616-13</a>	A2 - Intervention

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-36 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 4-36 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	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	
<b>10</b>	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?	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Nicht zutreffend.

**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.*

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**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:

---



---

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:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben 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:

---

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

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

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---



---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Begründung für die Einstufung:

---

---