

SYNOPSIS

TITEL: Eine Phase-II-Basket-Studie des oralen TRK-Inhibitors LOXO 101 bei Probanden mit NTRK-Fusion-positiven Tumoren
PRÜFPLAN-NUMMER: LOXO-TRK-15002
PHASE: II
ZIELE: Primäres Ziel Ermittlung der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung mit einer Fusion, an der der humane neurotrophe Tyrosinkinase-Rezeptor (<i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> oder <i>NTRK3</i> beteiligt sind (zusammen als NTRK-Fusionen bezeichnet), pro tumorspezifischer Kohorte nach Behandlung mit Larotrectinib (LOXO-101), gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Komitee und bestimmt anhand des Anteils an Patienten, die als bestes Ansprechen gemäß RECIST v1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) oder RANO-Kriterien (Response Assessment in Neuro-Oncology) ein komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR) erreichen. Sekundäre Ziele: Für jede tumorspezifische Kohorte: <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der ORR, basierend auf der Beurteilung des Ansprechens durch den behandelnden Prüfarzt, je nach Tumorart nach RECIST v1.1- oder RANO-Kriterien. • Beurteilung der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) bei Patienten, die als bestes Gesamtansprechen gemäß 1) dem Komitee zur unabhängigen radiologischen Beurteilung und 2) dem behandelnden Prüfarzt CR oder PR erzielen. • Schätzung des Anteils an Patienten, deren bestes Ansprechen eine Tumorregression ist. • Beurteilung der Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101). • Beurteilung der Dauer des Gesamtüberlebens (OS) nach Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101). • Einschätzung des Sicherheitsprofils und der Verträglichkeit von Larotrectinib (LOXO-101). • Vergleich der Dauer des PFS nach Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101) mit der PFS-Dauer nach der unmittelbar vor Larotrectinib (LOXO-101) verabreichten Therapielinie (bei Patienten, die eine vorhergehende Therapie erhalten haben). • Beurteilung der Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate, CBR) auf der Basis des Anteils an Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung als bestem Ansprechen über mindestens 16 Wochen nach Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101). • Beurteilung der Übereinstimmung eines vorhergehenden molekularen Profilings, bei dem eine NTRK-Fusion im Tumor des Patienten nachgewiesen wurde, mit dem diagnostischen Test, der vom Sponsor ausgewertet wird. Explorative Ziele: <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der ORR basierend auf PET-Response-Kriterien (Positronenemissionstomografie). • Charakterisierung von <i>NTRK1</i>-, <i>NTRK2</i>- und <i>NTRK3</i>-Fusionen durch Next-Generation-Sequencing aus Tumorbiopsaten und zirkulierender Tumor-DNS (Desoxyribonukleinsäure). • Charakterisierung der Aktivierung von Tropomyosin-Rezeptorkinase A- (TRKA), TRKB- und TRKC-Signalwegen in vor der Behandlung entnommenen, frischen Tumorbiopsaten zur Untersuchung der Tropomyosin-Rezeptorkinase (TRK)-Biologie und von Modulatoren des Ansprechens auf Larotrectinib (LOXO-101). • Charakterisierung der gleichzeitig aktivierten onkogenen Signalwege in vor der Behandlung entnommenen, frischen Tumorbiopsaten zur Untersuchung von TRK und Modifikatoren des Ansprechens auf Larotrectinib (LOXO-101).

ZIELE, Fortsetzung:**Explorative Ziele, Fortsetzung:**

- Beurteilung der Veränderungen des molekularen Tumorstatus in frischen Biopsaten und zirkulierender Tumor-DNS, die während der Behandlung und nach Progress unter Larotrectinib (LOXO-101) entnommen wurden, um die TRK-Biologie, Modifikatoren des Ansprechens und Mechanismen erworbener Resistenz gegenüber Larotrectinib (LOXO-101) zu ermitteln.
- Beurteilung der Beziehung zwischen Pharmakokinetik (PK) und Arzneimittelwirkungen, einschließlich Wirksamkeit und Sicherheit.
- Beurteilung der Veränderung der Lebensqualität und von Parametern in Bezug auf den gesundheitlichen Nutzen gegenüber Baseline. Die Bestimmung erfolgt anhand des Lebensqualitätsfragebogens QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30) der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sowie des Fragebogens EQ-5D (EuroQoL Five Dimensions Questionnaire).

STUDIENDESIGN:

Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, unverblindete Studie der Phase II bei Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung mit einer Fusion von *NTRK1*, *NTRK2* oder *NTRK3*.

Patienten mit *NTRK1*-, *NTRK2*-, oder *NTRK3*-Fusion-positiven Krebserkrankungen werden anhand von molekularen Assays identifiziert, die routinemäßig in CLIA- (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988) oder ähnlich zertifizierten Laboratorien durchgeführt werden.

Die Studie besteht aus einem Screening-Zeitraum, einem Behandlungszeitraum, einem Nachbeobachtungstermin zur Beurteilung der Sicherheit und Terminen im Rahmen einer langfristigen Nachbeobachtung. Während des langfristigen Nachbeobachtungszeitraums werden die Sicherheit, das Überleben und Folgetherapien der Krebserkrankung dokumentiert.

Larotrectinib (LOXO-101) wird zweimal täglich in einer Stärke von 100 mg verabreicht. Jeder Zyklus besteht aus 28 Tagen mit kontinuierlicher Verabreichung. Dosisverzögerungen und -modifikationen erfolgen gemäß [Abschnitt 6.2.2](#). Ein Zyklus ist definiert als 28 Tage. Am Ende von geradzahligem Zyklus (Z) 1-12 und anschließend alle 3 Zyklen findet eine radiologische Beurteilung der Erkrankung statt. Bei Patienten mit primärer Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) findet die radiologische Beurteilung der Erkrankung am Ende eines jeden Zyklus zwischen Z1 und Z4, alle 2 Zyklen zwischen Z5 und Z12 und anschließend alle 3 Zyklen statt. Die Behandlung mit Larotrectinib (LOXO-101) wird bis zum Auftreten einer Progression oder inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung durch den Patienten oder bis zum Tod fortgesetzt. Patienten mit progredienter Erkrankung können die Behandlung mit Larotrectinib (LOXO-101) möglicherweise fortsetzen, wenn der Patient nach Auffassung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen von der fortgesetzten Studienbehandlung hat und der Sponsor die Fortsetzung genehmigt.

Die Studie umfasst 9 Kohorten mit Patienten mit soliden Tumoren, welche NTRK-Fusionen aufweisen, darunter nicht kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC), Schilddrüsenkarzinome, Sarkome, kolorektale Karzinome, Speicheldrüsenkarzinome, Gallenblasenkarzinome und primäre Tumoren des ZNS, sowie eine Kohorte mit allen anderen soliden Tumorarten und Patienten ohne messbare Erkrankung. Für einen Einschluss in den Kohorten 1 bis 7 müssen die Patienten eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 oder RANO aufweisen; diese Patienten sowie die Patienten aus Kohorte 8 mit messbarer Erkrankung werden für das primäre Ziel der Studie ausgewertet. Patienten mit nicht messbarer, jedoch (z. B. mittels PET) evaluierbarer Erkrankung können in Kohorte 8 aufgenommen werden. Sie werden nicht für das primäre Ziel der Studie ausgewertet und werden bis zum Auftreten einer Progression auf die gleiche Weise beurteilt.

In Kohorte 9 werden Patienten aufgenommen, die für die Kohorten 1-8 infrage kämen, bei denen zum Zeitpunkt der Einwilligung jedoch für das Labor, das den Assay zur Untersuchung auf Fusionen durchführt, keine Bestätigung nach CLIA oder einer ähnlichen Zertifizierung vorliegt.

Diese Studie soll den selektiven TRK-Inhibitor Larotrectinib bei Patienten mit NTRK-Fusion-positiven soliden Tumoren mittels eines Basket-Studiendesigns untersuchen.

STUDIENDESIGN, Fortsetzung:

Studienübersicht:

NTRK-Fusion durch lokales Testverfahren	Solider Tumor Messbare Erkrankung gemäß RECIST V1.1	1 NSCLC 2 Schilddrüse 3 Sarkom 4 Kolon 5 Speicheldrüse 6 Gallenblase
	Nach RANO beurteilbarer Hirntumor Tumor-Histologie nicht in Analyse-Kohorten 1-7 Evaluierbare, aber nicht messbare Erkrankung Geeignet für Kohorten 1-8, aber keine bestätigte Labor-Zertifizierung	7 Primäre ZNS-Tumoren 8 Sonstige 9 keine bestätigte Labor-Zertifizierung

Abkürzungen: ZNS = Zentrales Nervensystem; NSCLC = nicht kleinzellige Bronchialkarzinome; NTRK = neurotrophe Tyrosinkinase; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1)

EIGNUNGSKRITERIEN:

Einschlusskriterien:

1. Lokal fortgeschrittene oder metastasierte maligne Erkrankung mit einer *NTRK1*-, *NTRK2*- oder *NTRK3*-Genfusion, welche durch molekulare Assays nachgewiesen wird, wie sie routinemäßig in CLIA- oder ähnlich zertifizierten Laboratorien durchgeführt werden. Patienten, deren NTRK-Genfusion in einem Labor nachgewiesen wird, dessen Zertifizierung zum Zeitpunkt der Einwilligung vom Sponsor nicht bestätigt werden kann, können in Kohorte 9 aufgenommen werden.
2. Die Patienten müssen eine für ihre Tumorart und das Erkrankungsstadium geeignete vorhergehende Standardtherapie erhalten haben, oder sie würden eine geeignete Standardtherapie nach Auffassung des Prüfartzes wahrscheinlich nicht vertragen oder keinen klinisch relevanten Nutzen daraus ziehen. Typische vorhergehende Therapien für bestimmte Tumorarten sind nachstehend und in [Anhang A](#) aufgeführt:

KOHORTE	ZUSÄTZLICHE BEHANDLUNGSKRITERIEN
Kohorte 1: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)	Patienten, die im Verlauf der Erkrankung als Kandidaten für platinbasierte Chemotherapie eingestuft wurden, müssen zuvor eine platinbasierte Doublette mit oder ohne Erhaltungstherapie (kontinuierlich oder Switch-Maintenance) erhalten haben Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) oder Fusionen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) müssen je nach Verfügbarkeit mindestens eine vorhergehende Linie einer zielgerichteten Therapie erhalten haben
Kohorte 2: Schilddrüse	<u>Undifferenziertes bzw. anaplastisches Schilddrüsenkarzinom:</u> Keine zusätzlichen Behandlungskriterien <u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papillär, follikulär) und medulläres Schilddrüsenkarzinom</u> Die Patienten müssen Radiojod-refraktär sein. Sofern verfügbar, müssen die Patienten eine Therapie mit einem Kinasehemmer erhalten haben

EIGNUNGSKRITERIEN, Fortsetzung:

Einschlusskriterien, Fortsetzung:

<p>Kohorte 3: Sarkom</p>	<p><u>Weichgewebesarkome abgesehen von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST):</u> Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Chemotherapie geeignet wären, müssen eine geeignete anthrazyklinhaltige Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben <u>GIST:</u> Patienten mit aktivierenden c-kit- und PDGFR-Mutationen (Platelet-derived Growth Factor) müssen eine Therapie mit einem Kinasehemmer erhalten haben</p>
<p>Kohorte 4: Kolorektal</p>	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Chemotherapie geeignet wären, müssen eine geeignete fluoropyrimidin-, oxaliplatin- oder irinotecanhaltige Therapie mit oder ohne Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie erhalten haben (VEGF: (Vascular Endothelial Growth Factor)</p>
<p>Kohorte 5: Speicheldrüse</p>	<p>Keine zusätzlichen Behandlungskriterien</p>
<p>Kohorte 6: Gallenblase</p>	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Beurteilung für eine Kombinations-Chemotherapie infrage kommen, sollten gegebenenfalls die Kombination aus Gemcitabin und einem Platin erhalten haben</p>
<p>Kohorte 7: Primäre ZNS-Tumoren</p>	<p>Keine zusätzlichen Behandlungskriterien</p>
<p>Kohorte 8: Sonstige nicht anderweitig spezifizierte Tumoren</p>	<p><u>Brust</u> Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium geeignete vorhergehende Anthrazyklin-, Taxan-, human EGFR-Typ 2 (HER2-)-basierte Therapie und/oder eine hormonelle Therapie erhalten haben</p>
	<p><u>Nieren</u> Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung geeignete vorhergehende Therapie mit einem Kinasehemmer erhalten haben, falls verfügbar</p>
	<p><u>Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich</u> Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung geeignete vorhergehende platinbasierte Chemotherapie erhalten haben</p>
	<p><u>Melanom</u> Die Patienten müssen eine vorhergehende Anti-BRAF-Therapie (bei BRAF-Mutation) sowie eine vorhergehende Immuntherapie erhalten haben, falls verfügbar</p>
	<p><u>Eierstockkarzinom</u> Die Patienten müssen eine für ihre Erkrankung geeignete vorhergehende platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und platinresistent sein</p>
<p>Kohorte 9:</p>	<p><u>Wie für die Kohorten 1 bis 8 angegeben, wobei die NTRK-Fusion durch ein Labor dokumentiert wurde, für das der Sponsor zum Zeitpunkt der Einwilligung keine CLIA- oder vergleichbare Zertifizierung bestätigen kann.</u></p>

Abkürzungen: CLIA= Clinical Laboratory Improvement Amendments von 1988; CNS=Zentrales Nervensystem; NTRK=neurotrophe Rezeptorkinase

EIGNUNGSKRITERIEN, Fortsetzung:**Einschlusskriterien, Fortsetzung:**

3. Die Patienten müssen mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 aufweisen ([Eisenhauer, Therasse et al. 2009](#)). Patienten mit soliden Tumoren ohne messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 (z. B. nur evaluierbare Erkrankung) können unabhängig von der Tumorart in die Kohorte 8 eingeschlossen werden. Patienten in Kohorte 7 (primäre ZNS-Tumoren) sollten die folgenden Kriterien erfüllen:
 - a. Vorhergehende für die entsprechende ZNS-Tumorart empfohlene oder geeignete Behandlung, einschließlich Strahlen- und/oder Chemotherapie, wobei die Bestrahlung > 12 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1 (Z1T1) der Therapie abgeschlossen sein muss.
 - b. ≥ 1 zweidimensional messbarer Erkrankungsherd (bestätigt durch Bildgebung mittels MRT [Magnetresonanztomografie] und evaluierbar anhand der RANO-Kriterien), wobei die Größe mindestens einer der messbaren Läsionen ≥ 1 cm in jeder Dimension beträgt und in mehr als einem Schnittbild sichtbar ist.
 - c. Erfolgte Bildgebung innerhalb von 28 Tagen vor der Aufnahme. Im Falle einer Steroidtherapie muss die Dosis seit mindestens 5 Tagen unmittelbar vor und während der Bildgebung stabil sein.
4. Mindestalter von 18 Jahren.
5. ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 3 . Für in Kohorte 7 eingeschlossene Patienten, Karnofsky-Performance-Index (KPS) ≥ 50 (siehe [Anhang B](#)).
6. Archiviertes Tumorgewebe. Falls kein archiviertes Gewebe verfügbar ist, sollte im Rahmen der Studie eine Tumorbiopsie erfolgen, sofern diese sicher durchgeführt werden kann.
7. Ausreichende Organfunktion, wie durch die folgenden Kriterien definiert:
 - a. Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) $< 2,5$ x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN), oder AST und ALT < 5 x ULN, falls Auffälligkeiten der Leberfunktion auf die zugrundeliegende maligne Erkrankung zurückzuführen sind.
 - b. Gesamtbilirubin $< 2,5$ x ULN, außer bei biliärer Obstruktion. Patienten mit bekanntem vorhergehendem Morbus Meulengracht und einer isolierten Erhöhung des indirekten Bilirubins sind geeignet.
 - c. Serum-Kreatinin $< 2,0$ x ULN ODER geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/Minute unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel:
$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \times 0,85$$
 (bei Frauen)
Serum-Kreatinin (mg/dl) $\times 72$,
wobei beide Ergebnisse für den Einschluss akzeptabel sind.

8. Fähigkeit zur Einhaltung der ambulanten Behandlung, der Laboruntersuchungen und der erforderlichen Kliniktermine während der Dauer der Studienteilnahme.
9. Bereitschaft von fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen, zwei wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden, d. h., während der Dauer der Behandlung und über 3 Monate nach Abschluss der Studie wendet der Patient/die Patientin eine Methode und der Partner/die Partnerin eine andere Methode an. Ein postmenopausaler Status muss durch die Bestimmung des Follikel-stimulierenden Hormon-Levels (FSH) bestätigt sein.

Ausschlusskriterien:

1. Prüfpräparat oder Krebstherapie innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, welcher Zeitraum kürzer ist, vor der geplanten Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101) und fehlendes Abklingen klinisch signifikanter Toxizitäten von dieser Therapie.
2. Vorhergehender Progress während der Behandlung mit einem gegen TRK gerichteten zugelassenen oder sich in der Erprobung befindlichen Tyrosinkinasehemmer. Patienten, die weniger als 28 Tage lang behandelt wurden und die Behandlung aufgrund von Unverträglichkeit oder Toxizitäten abbrachen, sind geeignet.
3. Symptomatische oder instabile Hirnmetastasen. (Hinweis: Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen sind für die Teilnahme an der Studie geeignet). Patienten mit primären ZNS-Tumoren sind geeignet.
4. Unkontrollierte begleitende maligne Erkrankung, die die Beurteilung der Wirksamkeit von Larotrectinib (LOXO-101) einschränken würde. Zulässige Erkrankungen können u. a. die folgenden umfassen: Carcinoma *in situ* der Zervix, der Brust oder der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs, begrenztes Prostatakarzinom, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut.
5. Aktive, unkontrollierte systemische Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektion, instabile kardiovaskuläre Erkrankung oder sonstige systemische Erkrankung, die die Einhaltung der Studienmaßnahmen einschränken würde.
Instabile kardiovaskuläre Erkrankung ist definiert als:
 - a. Persistierende unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 150 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg, trotz blutdrucksenkender Therapie
 - b. Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening
 - c. Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening
6. Patienten, die eine Behandlung mit einem starken Cytochrom P450 (CYP450) 3A4 (CYP3A4)-Hemmer oder Induktor (siehe [Anhang C](#)) vor Einleitung der Behandlung nicht absetzen können.
7. Schwangerschaft oder Stillen.
8. Bei derzeitiger Erholung von unerwünschten Ereignissen (UEs) oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund vorheriger Behandlungen. Ein Einschluss wird nur befürwortet, wenn das vorherige UE/UAW verschwunden oder die Baseline erreicht ist. Bei einem dauerhaften UE/UAW kann der Patient eingeschlossen werden, sofern ein stabiler Zustand erreicht ist und ein Einschluss aus medizinischer Sicht akzeptabel ist.
9. Bekannte oder vermutete Hypersensibilität gegen aktive Substanzen oder Bestandteile des zu untersuchenden Medizinprodukts (IMP).
10. Personen, die aufgrund einer Anweisung seitens einer rechtlichen oder administrativen Behörde an eine Institution gebunden sind.

GEPLANTE FALLZAHL:

Jeweils bis zu 18 Patienten in den tumorspezifischen Kohorten 1-7 und bis zu 25 Patienten in der Kohorte 8 mit sonstigen nicht anderweitig spezifizierten Tumoren sowie in Kohorte 9, wobei von einer Gesamtzahl von 176 Patienten an bis zu 40 Zentren ausgegangen wird.

PRÜFPREPARAT:

Larotrectinib (LOXO-101) wird in Form von Hartgelatinekapselformen in 2 Stärken zur Verfügung gestellt: 25 mg und 100 mg. Die Kapseln können bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
Möglicherweise ist für Patienten, die keine Kapseln schlucken können, eine flüssige orale Formulierung verfügbar. Die flüssige Formulierung ist eine klare, gelb bis rötlich gefärbte Lösung in einer Konzentration von 20 mg/ml. Die Lösung wird dem Patienten in bernsteinfarbenen ovalen Einzelflaschen zur Verfügung gestellt und wird vom Patienten (gekühlt) aufbewahrt.
Die Anfangsdosis beträgt 100 mg zweimal täglich in Form von Kapseln oder einer oralen Lösung.

STUDIENBEHANDLUNG:

Die Patienten erhalten kontinuierlich 100 mg zweimal täglich in Form von Kapseln oder einer oralen Lösung. Alle Zyklen bestehen aus 28-tägigen Intervallen. Die tägliche orale Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis eins der folgenden Ereignisse eintritt: Krankheitsprogress gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, inakzeptable Toxizität, Widerruf der Einwilligung durch den Patienten oder Tod. Bei Patienten, bei denen ein klinisch signifikantes (mehr als Grad 2 oder Veränderung gegenüber Baseline um mehr als 1 Grad, falls der Baseline-Wert Grad 2 oder mehr betrug) hämatologisches oder nicht-hämatologisches UE auftritt, sollte die Einnahme von Larotrectinib (LOXO-101) zur Beurteilung des UE und bis zum Abklingen (auf Grad 1 oder den Baseline-Wert) bis zu 4 Wochen lang unterbrochen werden. Patienten, die zuvor einen klinischen Nutzen von der Behandlung mit Larotrectinib (LOXO-101) hatten, können die Einnahme mit Genehmigung des Sponsors für einen längeren Zeitraum als 4 Wochen unterbrechen, damit die UE abklingen können. Nach Abklingen des UE und/oder der Symptome im Zusammenhang mit dem UE kann die Einnahme in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, wenn davon ausgegangen wird, dass kein Zusammenhang zwischen dem UE und Larotrectinib (LOXO-101) bestand. Falls ein Zusammenhang zwischen dem UE und dem Dosisniveau von Larotrectinib (LOXO-101) angenommen wird, wird die Dosis angepasst. Dosisverzögerungen und -modifikationen werden in [Abschnitt 6.2.2](#) detailliert beschrieben.

Patienten, bei denen es gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 zu einem Progress kommt, können die Behandlung mit Larotrectinib (LOXO-101) möglicherweise fortsetzen, wenn der Patient nach Auffassung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen von der fortgesetzten Studienbehandlung hat und der Sponsor die Fortsetzung genehmigt, wobei der Progress des Patienten in Übereinstimmung mit dem statistischen Plan gehandhabt wird.

Die Studie besteht aus einem Screening-Zeitraum, einem Behandlungszeitraum, einem Nachbeobachtungstermin zur Beurteilung der Sicherheit und Terminen im Rahmen einer langfristigen Nachbeobachtung. Während der langfristigen Nachbeobachtung werden die Sicherheit, das Überleben und Folgetherapien der Krebserkrankung dokumentiert.

Die Standardüberwachung in Bezug auf die Sicherheit ist im Prüfplan beschrieben und beinhaltet körperliche Untersuchungen, Bestimmung des Körpergewichts, ECOG-Scores, klinische UE, Laborparameter (z. B. Hämatologie, Serumchemie und Urinanalyse), Elektrokardiogramme (EKG) und Vitalzeichen. Am Ende von geradzahligem Zyklen zwischen Z1-Z12 und anschließend alle 3 Zyklen finden eine radiologische Beurteilung der Erkrankung sowie eine Beurteilung durch den Prüfarzt statt. Bei Patienten mit primärer ZNS-Erkrankung findet die radiologische Beurteilung der Erkrankung am Ende eines jeden Zyklus zwischen Z1 und Z4, alle 2 Zyklen zwischen Z5 und Z12 und anschließend alle 3 Zyklen statt. Zudem werden begleitend Vollblutproben für zukünftige explorative korrelative genomische Analysen entnommen. Die Blutentnahmen für PK-Analysen erfolgen in Z1, Z3 und Z5.

Studientermine sind an T1 und T8 von Z1 (alle Patienten) und an T1 in den anschließenden Zyklen erforderlich. Kopien aller Aufnahmen, einschließlich der Aufnahme unmittelbar vor der Bildgebung zur Eignungsprüfung, falls verfügbar, werden zur zentralen Aufbewahrung an den Sponsor weitergeleitet.

Um den NTRK-Status von einem Zentrallabor beurteilen und bestätigen zu lassen, wird von allen Patienten archiviertes Tumorgewebe angefordert und vom Sponsor aufbewahrt. Zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen dem archivierten Gewebe und dem NTRK-Status des Tumors wird bei den Patienten vor der Aufnahme eine frische Tumorbiopsie durchgeführt, sofern der Eingriff als sicher erachtet wird. Bei Patienten ohne verfügbares archiviertes Gewebe kann das Gewebe aus der frischen Tumorbiopsie verwendet werden. Bei Behandlungsende oder im Falle einer Progression kann bei Patienten, deren Behandlung fortgesetzt wird und die entsprechend einwilligen, eine frische Tumorbiopsie zur Beurteilung von Veränderungen des Tumors, die auf die Behandlung zurückzuführen sein könnten, durchgeführt werden. Vollblutproben für genomische Studien werden seriell entnommen und mit radiologischen Beurteilungen sowie Tumorgewebe aus der frischen Biopsie bei Baseline und bei Behandlungsende/nach Progress (falls verfügbar) abgeglichen.

ENDPUNKTE DER STUDIE:

Primärer Endpunkt:

- Bestes Gesamtansprechen in Form von bestätigtem CR oder PR gemäß Bewertung durch ein Komitee zur unabhängigen radiologischen Beurteilung, je nach Tumorart unter Verwendung der RECIST v1.1- oder RANO-Kriterien. Die Bestätigung von CR oder PR ist definiert als wiederholte Beurteilung, die mindestens 28 Tage, nachdem die Kriterien für das Ansprechen zum ersten Mal erfüllt wurden, durchgeführt wird.

Sekundäre Endpunkte:

- Bestes Gesamtansprechen in Form von CR oder PR gemäß Beurteilung durch den behandelnden Prüfarzt, je nach Tumorart unter Verwendung der RECIST v1.1- oder RANO-Kriterien.

- Dauer des Ansprechens (DOR): Wird bei Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form eines bestätigten CR oder PR durch 1) ein Komitee zur unabhängigen radiologischen Beurteilung und 2) den behandelnden Prüfarzt bestimmt; DOR ist definiert als die Anzahl der Monate ab Beginn des CR oder PR (je nachdem, welches zuerst dokumentiert wurde) bis zum ersten Datum, an dem es zu einem Rezidiv oder einem Progress der Erkrankung kommt oder der Patient verstirbt.
- Klinischer Nutzen (CBR): Bestes Gesamtansprechen in Form von bestätigten CR, PR oder stabiler Erkrankung über mindestens 16 Wochen nach Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101).
- Progressionsfreies Überleben (PFS): Anzahl der Monate ab Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Tod (je nachdem, welcher Fall zuerst eintritt) aus beliebiger Ursache.
- Gesamtüberleben (OS): Anzahl der Monate ab Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101) bis zum Zeitpunkt des Todes aus beliebiger Ursache.
- Vergleich der Dauer des PFS nach Einleitung von Larotrectinib (LOXO-101) mit der PFS-Dauer nach der unmittelbar vor Larotrectinib (LOXO-101) verabreichten Therapielinie bei allen Patienten, die eine vorhergehende Therapie erhalten hatten.
- Inzidenz, Schweregrad und Dauer aller UE, einschließlich schwerwiegender UE und UE, die vermutlich mit der Behandlung zusammenhängen.
- Veränderungen sicherheitsrelevanter klinischer Laborwerte und von Vitalzeichen.

STATISTISCHE METHODEN:

Fallzahl und statistische Analyse:

Für die unten aufgeführten krebspezifischen Kohorten (Kohorten 1 bis 7) wird ein zweistufiges Design nach Simon ([Simon 1989](#)) verwendet, um zu ermitteln, ob Larotrectinib (LOXCO-101) ausreichende Aktivität gegen Krebs aufweist, um die weitere Entwicklung für die entsprechende Tumorart zu rechtfertigen. Die Aufnahme innerhalb einer Kohorte wird frühzeitig abgebrochen, falls Larotrectinib (LOXO-101) nicht ausreichend wirksam ist. Die Entscheidung, die Aufnahme innerhalb einer Kohorte einzustellen oder fortzusetzen, wird unabhängig von den anderen Kohorten getroffen. Für jede Kohorte wird eine tatsächliche ORR von maximal 10 % für die weitere Untersuchung als unzureichend angesehen (Nullhypothese), während eine tatsächliche ORR von mindestens 30 % als ausreichend wirksam gilt (alternative Hypothese). Die Anzahl der auf jeder Stufe evaluierten Patienten und die erforderliche Mindestanzahl an Respondern für die Fortsetzung auf der nächsten Stufe wurden basierend auf der optimalen Version des zuvor genannten Designs mit einer Power von 80 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 10 % bestimmt. Basierend auf den obengenannten Überlegungen zum Design können bis zu 7 Patienten in jede Kohorte aufgenommen werden (Stufe 1). Falls innerhalb einer Kohorte kein Patient ein CR oder PR erzielt (bestätigt oder unbestätigt), wird die Aufnahme in diese Kohorte beendet. Andernfalls werden 11 weitere Patienten in diese Kohorte aufgenommen (zweite Stufe).

Nr. der Kohorte	Krebserkrankung der Kohorte	Stufe 1	Stufe 2
1	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	≥ 1/7	≥ 4/18
2	Schilddrüse		
3	Sarkom		
4	Kolon		
5	Speicheldrüse		
6	Gallenblase		
7	Primäre ZNS-Tumoren		
8	Sonstige Tumoren, nicht anderweitig spezifiziert	Maximal 25 Patienten	
9	Patienten, die für Kohorten 1-8 geeignet wären, bei denen zum Zeitpunkt der Einwilligung jedoch keine CLIA- oder vergleichbare Laborzertifizierung bestätigt werden kann	Maximal 25 Patienten	
Gesamte Patientenzahl		176 (falls alle Kohorten 1-7 Stufe 2 erreichen)	

Abkürzungen: ZNS=Zentrales Nervensystem; CLIA= Clinical Laboratory Improvement Amendments von 1988
 Die Entscheidung über die Fortsetzung oder den Abbruch der Aufnahme basiert auf der Beurteilung des CR und PR durch die einzelnen Prüfarzte. Zudem werden die Patienten über mindestens 2 Monate nach Einleitung von

Larotrectinib (LOXO-101) in Bezug auf ihr Ansprechen beobachtet. Die Aufnahme in die zweite Stufe beginnt, wenn die Aufnahme in die erste Stufe abgeschlossen ist und eine Mindestanzahl an Respondern beobachtet wurde. Wenn das Minimum bereits vor Abschluss der Aufnahme erreicht ist, erfolgt der Übergang von der ersten auf die zweite Stufe ohne Unterbrechung. Falls das Minimum zu dem Zeitpunkt, an dem die Aufnahme abgeschlossen ist, nicht erreicht wurde, wird die Aufnahme in die zweite Stufe ausgesetzt, bis das Kriterium für die Fortsetzung erfüllt ist.

Falls nach Abschluss der zweiten Stufe mindestens 4 der 18 in eine Kohorte eingeschlossenen Patienten ein CR oder PR erreichen, übersteigt die tatsächliche Ansprechrate für Larotrectinib (LOXO-101) wahrscheinlich 10 %. Falls hingegen nach Abschluss der zweiten Stufe höchstens 3 Patienten ein objektives Ansprechen erreichen, beträgt die tatsächliche Ansprechrate wahrscheinlich weniger als 30 %, und die weitere Beurteilung von Larotrectinib (LOXO-101) in der entsprechenden Kohorte wird möglicherweise nicht fortgesetzt. Falls die tatsächliche ORR für eine Kohorte < 30 % liegt, beträgt die zu erwartende Fallzahl 12,74, wobei die Wahrscheinlichkeit, die Aufnahme in die Kohorte am Ende der ersten Stufe abzubrechen, 48 % beträgt. Es werden mindestens 49 Patienten (Stufe 1) und maximal 126 Patienten (Stufen 1 und 2) in die 7 krebspezifischen Kohorten eingeschlossen.

Bis zu 25 Patienten können in Kohorte 8 (sonstige Tumoren, nicht anderweitig spezifiziert) und Kohorte 9 aufgenommen werden. Falls in jede Kohorte eine ausreichende Anzahl an Patienten mit einer gemeinsamen krankheitsspezifischen Histologie eingeschlossen wird, kommt der oben beschriebene zweistufige Ansatz zur Anwendung, wobei die Ergebnisse als eigene Kohorte dargestellt werden; wenn z. B. 7 Patienten mit der gleichen Histologie eingeschlossen werden und kein Ansprechen erzielen, werden keine weiteren Patienten mit dieser Histologie aufgenommen.

Sicherheitsanalysen:

Die Sicherheitspopulation besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis Larotrectinib (LOXO-101) erhalten. Für den Einschluss in die Analyse eines bestimmten Sicherheitsparameters ist eine Bestimmung bei Baseline und mindestens ein Laborwert oder ein anderer sicherheitsbezogener Parameter nach mindestens einer Dosis des Studienmedikaments erforderlich.

Zur Beaufsichtigung von Sicherheitsaspekten der Studie wird ein Sicherheitsausschuss gebildet. Dieser trifft sich mindestens alle 6 Monate (bzw. in Abhängigkeit von der Rekrutierung oder vom beobachteten Sicherheitsprofil auch häufiger).

Der Sicherheitsausschuss überprüft während der Studie regelmäßig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und andere sicherheitsrelevante Daten. Die Entscheidungen des Ausschusses werden in Form von schriftlichen Protokollen dokumentiert.

Wirksamkeitsanalysen:

Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf dem vollständigen Analysekollektiv (Full Analysis Set, FAS), welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Larotrectinib (LOXO-101) erhalten haben. Möglicherweise werden explorative Analysen von ausgewählten Wirksamkeitsendpunkten basierend auf Subgruppen von Patienten des FAS durchgeführt. Sofern die Daten dafür ausreichen, werden die Subgruppen basierend auf den Patienten, der Erkrankung und Daten zur Krankengeschichte (z. B. Umfang vorhergehender Therapien) definiert. Die ORR wird für jede Kohorte basierend auf dem beobachteten Anteil an Patienten geschätzt, deren bestes Gesamtansprechen gemäß unabhängiger radiologischer Beurteilung und durch den behandelnden Prüfarzt ein bestätigtes CR oder PR ist. Die Schätzung der ORR wird von einem einseitigen 90%-Konfidenzintervall (KI) begleitet. Die bias-korrigierte Schätzung der ORR mit dem entsprechenden einseitigen 90%-KI wird außerdem auch noch unter Verwendung einer exakten Inferenzmethode berechnet, die das zweistufige Design berücksichtigt (Koyama und Chen 2008).

Zur grafischen Darstellung der maximalen Abnahme der Summe der längsten Durchmesser von Zielläsionen gegenüber Baseline werden Wasserfalldiagramme verwendet. Auf ähnliche Weise werden Spinnen- und Balkendiagramme verwendet, um von einzelnen Patienten die Veränderung der Tumormasse im zeitlichen Verlauf und das Auftreten klinischer Ergebnisse von Interesse (z. B. Ansprechen des Tumors, Krankheitsprogress, Abbruch der Behandlung, Tod) darzustellen. Die Dauer des objektiven Ansprechens, des PFS und OS wird jeweils deskriptiv für jede Kohorte unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst.

Pharmakokinetische Analysen:

Die Blutentnahmen für PK-Analysen finden in Z1T1, Z1T8, Z3T1 und Z5T1 vor der Einnahme, nach 1 Stunde, nach 4 Stunden und bei Behandlungsende statt. Die PK-Parameter, die gegebenenfalls berechnet werden, beinhalten die maximale Präparatkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Möglicherweise werden zusätzliche explorative Populations-PK- und pharmakodynamische Analysen durchgeführt.

SYNOPSIS

<p>TITLE: A Phase II Basket Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Subjects with NTRK Fusion-Positive Tumors</p>
<p>PROTOCOL NUMBER: LOXO-TRK-15002</p>
<p>PHASE: II</p>
<p>OBJECTIVES:</p> <p>Primary Objective: To determine the overall response rate (ORR) as determined by an independent radiology review committee and measured by the proportion of subjects with best overall confirmed response of complete response (CR) or partial response (PR) by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1 (RECIST v1.1), or Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria, as appropriate, following treatment with larotrectinib (LOXO-101) in subjects age 18 years and older with an advanced cancer harboring a fusion involving human neurotrophic tyrosine kinase receptor (<i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, or <i>NTRK3</i> (collectively referred to as NTRK fusions) for each tumor-specific disease cohort.</p> <p>Secondary Objectives: For each tumor-specific disease cohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To determine the ORR based on the treating Investigator’s response assessment using RECIST v1.1 or RANO criteria, as appropriate to tumor type. • To evaluate the duration of response (DOR) in subjects with best overall response of CR or PR as determined by 1) an independent radiology review committee and 2) the treating Investigator. • To estimate the proportion of subjects that has any tumor regression as a best response. • To evaluate the duration of progression-free survival (PFS) following initiation of larotrectinib (LOXO-101). • To evaluate the duration of overall survival (OS) following initiation of larotrectinib (LOXO-101). • To assess the safety profile and tolerability of larotrectinib (LOXO-101). • To compare the duration of PFS following initiation of larotrectinib (LOXO-101) to that following the line of therapy immediately preceding larotrectinib (LOXO-101) in subjects who have received prior therapy. • To evaluate the clinical benefit rate (CBR) based on the proportion of subjects with best overall response of CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks following initiation of larotrectinib (LOXO-101). • To evaluate the concordance of prior molecular profiling that detected an NTRK fusion within the subject’s tumor with the diagnostic test being evaluated by the Sponsor. <p>Exploratory Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> • To investigate the ORR based on positron emission tomography (PET) response criteria. • To characterize <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, and <i>NTRK3</i> fusions by next-generation sequencing from tumor biopsies and circulating tumor deoxyribonucleic acid (DNA). • To characterize activation of the tropomyosin receptor kinase A (TRKA), TRKB, and TRKC signaling pathways in fresh pre-treatment tumor biopsies, with the aim of elucidating tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and modifiers of response to larotrectinib (LOXO-101). • To characterize concurrently activated oncogenic pathways in fresh pre-treatment tumor biopsies with the aim of elucidating TRK, and modifiers of response to larotrectinib (LOXO-101).

OBJECTIVES, Continued:**Exploratory Objectives, Continued:**

- To assess changes in tumor molecular status in fresh tumor biopsies and circulating tumor DNA obtained during treatment and after progression on larotrectinib (LOXO-101), with the aim of elucidating TRK biology, modifiers of response, and mechanisms of acquired resistance to larotrectinib (LOXO-101).
- To determine the relationship between pharmacokinetics (PK) and drug effects, including efficacy and safety.
- To evaluate changes from baseline in quality of life and health utilities measures, as measured by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) and EuroQoL Five Dimension Questionnaire (EQ-5D).

STUDY DESIGN:

This is a Phase II, multi-center, open-label study of subjects age 18 years and older with advanced cancer harboring a fusion of *NTRK1*, *NTRK2*, or *NTRK3*. Subjects with *NTRK1*, *NTRK2*, or *NTRK3* fusion-positive cancers will be identified through molecular assays as routinely performed at Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) or other similarly certified laboratories.

The study will consist of a screening period, a treatment period, a safety follow up visit, and long-term follow up assessments. Safety, survival, and subsequent anticancer therapies will be tracked during the long-term follow-up period.

Larotrectinib (LOXO-101) will be administered at 100 mg twice daily (BID). Each cycle will consist of 28 days of dosing administered on a continuous basis. Dose delays and modifications will be handled according to [Section 6.2.2](#). One cycle will be defined as 28 days. Subjects will undergo radiographic evaluation of their disease at the end of even-numbered cycles between Cycles (C) 1–12, and every 3 cycles thereafter. Subjects with primary central nervous system (CNS) disease will undergo radiographic evaluation of their disease at the end of each cycle between C1 to C4, and every 2 cycles between C5 to C12, and every 3 cycles thereafter. Subjects will continue on larotrectinib (LOXO-101) until disease progression, unacceptable toxicity, subject withdrawal of consent, or death. Subjects who have progressed may be allowed to continue larotrectinib (LOXO-101) if, in the opinion of the Investigator, the subject is deriving clinical benefit from continuing study treatment, and continuation of treatment is approved by the Sponsor.

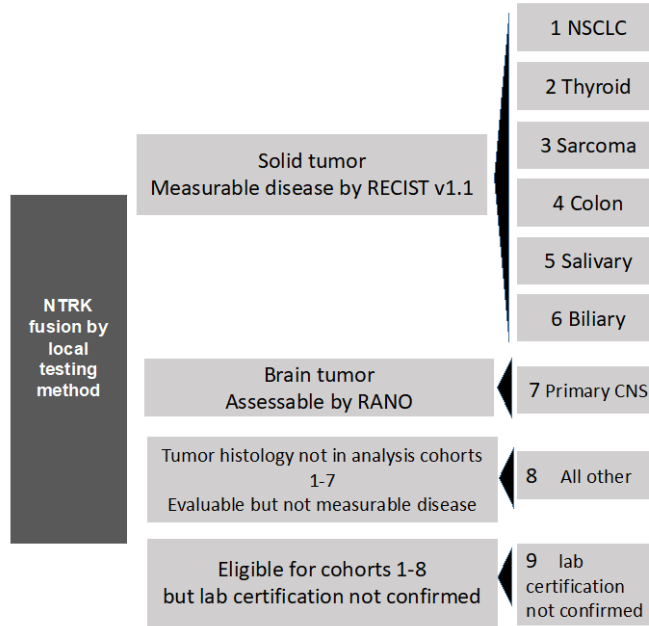
The study will include 9 cohorts of subjects with solid tumors bearing NTRK fusions, including non-small cell lung cancer (NSCLC), thyroid cancer, sarcoma, colorectal cancer, salivary gland cancer, biliary cancer, and primary CNS tumor and a cohort that includes all other solid tumor types and subjects without measurable disease. Subjects are required to have RECIST v1.1 or RANO measurable disease to be enrolled in Cohorts 1 through 7; these subjects and those in Cohort 8 with measurable disease will be evaluated for the primary objective of the trial. Subjects who do not have measurable disease, but do have disease that is evaluable, for example by PET, may enroll in Cohort 8, will not be evaluated for the primary objective of the trial and will continue to be evaluated by the same modality until disease progression.

Cohort 9 will enroll subjects who qualify for Cohorts 1–8, but where CLIA or similar certification of the lab performing the fusion assay is not confirmed at the time of consent.

This study proposes to evaluate the selective TRK inhibitor larotrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumor cancers using a basket trial design.

STUDY DESIGN, Continued:

Study Schema:



Abbreviations: CNS = central nervous system; NSCLC = non-small cell lung cancer; NTRK = neurotrophic tyrosine kinase; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

ELIGIBILITY CRITERIA:

Inclusion Criteria:

1. Locally-advanced or metastatic malignancy with an *NTRK1*, *NTRK2* or *NTRK3* gene fusion, identified through molecular assays as routinely performed at CLIA or other similarly-certified laboratories. Subjects who have NTRK gene fusion identified in a lab where certification of the lab cannot be confirmed by the Sponsor at the time of consent may enroll to Cohort 9.
2. Subjects must have received prior standard therapy appropriate for their tumor type and stage of disease, or in the opinion of the Investigator, would be unlikely to tolerate or derive clinically meaningful benefit from appropriate standard of care therapy. Typical prior therapies for certain tumor types are listed below and in [Appendix A](#):

COHORT	ADDITIONAL TREATMENT CRITERIA
Cohort 1: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Subjects considered during the disease course as candidates for platinum-based chemotherapy must have received a platinum-based doublet with or without maintenance therapy (continuation or switch maintenance) Subjects with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusions must have received at least one prior line of targeted therapy, if available
Cohort 2: Thyroid	<u>Undifferentiated or Anaplastic Thyroid Cancer:</u> No additional treatment criteria <u>Differentiated Thyroid Cancer (Papillary, Follicular) and Medullary Thyroid Cancer</u> Subjects must be radioactive iodine-refractory as appropriate. Subjects must have received kinase inhibitor therapy, if available

ELIGIBILITY CRITERIA, Continued:	
Inclusion Criteria, Continued:	
Cohort 3: Sarcoma	<u>Soft-Tissue Sarcoma excluding Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST):</u> Subjects considered at the time of evaluation to be able to receive chemotherapy must have received an anthracycline-containing chemotherapy regimen as single agent or in combination, as appropriate <u>GIST:</u> Subjects with c-kit and platelet-derived growth factor (PDGFR) activating mutations must have received kinase inhibitor therapy
Cohort 4: Colorectal	Subjects considered at the time of evaluation to be able to receive chemotherapy must have received fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing therapy, as appropriate, with or without anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) directed therapy or anti-EGFR directed therapy
Cohort 5: Salivary	No additional treatment criteria
Cohort 6: Biliary	Patients considered at the time of evaluation to be a candidate for combination chemotherapy should have received the combination of gemcitabine and a platinum, as appropriate
Cohort 7: Primary CNS	No additional treatment criteria
Cohort 8: Other tumors not otherwise specified	<u>Breast</u> Subjects must have received a prior anthracycline, taxane, human EGFR type 2 (HER2)-directed therapy, and/or hormonal therapy, as appropriate, for their advanced stage disease <u>Kidney</u> Subjects must have received prior kinase inhibitor therapy, as appropriate for their disease and if available <u>Squamous Cell Cancer of head and neck region</u> Subjects must have received prior platinum-based chemotherapy as appropriate for their disease <u>Melanoma</u> Subjects must have received prior BRAF-directed therapy if BRAF-mutated, and prior immunotherapy, if available <u>Ovarian</u> Subjects must have received prior platinum-based chemotherapy as appropriate and be platinum-resistant
Cohort 9:	<u>As defined for Cohorts 1 to 8, but with documented NTRK fusion from a laboratory where CLIA or equivalent certification cannot be confirmed by the Sponsor at the time of consent.</u>

Abbreviations: CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988; CNS = central nervous system; NTRK = neurotrophic receptor kinase.

ELIGIBILITY CRITERIA, Continued:**Inclusion Criteria, Continued:**

3. Subjects must have at least one measurable lesion as defined by RECIST v1.1 ([Eisenhauer, Therasse et al. 2009](#)). Subjects with solid tumors without RECIST v1.1 measurable disease (e.g., evaluable disease only) will be eligible for enrollment to Cohort 8, regardless of tumor type. Subjects in Cohort 7 (primary CNS tumors) should meet the following criteria:
 - a. Have received prior treatment including radiation and/or chemotherapy, with radiation completed >12 weeks prior to Cycle 1 Day 1 (C1D1) of therapy, as recommended or appropriate for that CNS tumor type.
 - b. Have ≥ 1 site of bi-dimensionally measurable disease (confirmed by magnetic resonance imaging [MRI] and evaluable by RANO criteria), with the size of at least one of the measurable lesions ≥ 1 cm in each dimension and noted on more than one imaging slice.
 - c. Imaging study performed within 28 days before enrollment. If on steroid therapy, the dose must be stable for at least 5 days immediately before and during the imaging study.
4. At least 18 years of age.
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of ≤ 3 . For those entered into Cohort 7, Karnofsky Performance Status (KPS) of ≥ 50 (refer to [Appendix B](#)).
6. Archived tumor tissue. If archival tissue is known to not be available then an on-study tumor biopsy should be attempted if it can be safely performed.
7. Adequate organ function as defined by the following criteria:
 - a. Serum aspartate aminotransferase (AST) and serum alanine aminotransferase (ALT) $< 2.5 \times$ upper limit of normal (ULN), or AST and ALT $< 5 \times$ ULN if liver function abnormalities are due to underlying malignancy.
 - b. Total bilirubin $< 2.5 \times$ ULN, except in the setting of biliary obstruction. Subjects with a known history of Gilberts Disease and an isolated elevation of indirect bilirubin are eligible.
 - c. Serum creatinine $< 2.0 \times$ ULN OR an estimated glomerular filtration rate ≥ 30 mL/minute using the Cockcroft-Gault formula

$$\frac{(140 - \text{age}) \times \text{body weight (kg)} \times 0.85 \text{ (if female)}}{\text{serum creatinine (mg/dL)} \times 72}$$
 with either result acceptable for enrollment.
8. Ability to comply with outpatient treatment, laboratory monitoring, and require clinic visits for the duration of study participation.
9. Willingness of men and women of reproductive potential to use double effective birth control methods, defined as one used by the subject and another by his/her partner, for the duration of treatment and for 3 months following study completion. Postmenopausal status must be confirmed by measuring a follicle-stimulating hormone (FSH) level.

Exclusion Criteria:

1. Investigational agent or anticancer therapy within 2 weeks or 5 half-lives, whichever is longer prior to the planned start of larotrectinib (LOXO-101) and without recovery of clinically significant toxicities from that therapy.
2. Prior progression while receiving approved or investigational tyrosine kinase inhibitors targeting TRK. Subjects who received less than 28 days of treatment and discontinued because of intolerance or toxicity are eligible.
3. Symptomatic or unstable brain metastases. (Note: Subjects with asymptomatic brain metastases are eligible to participate in the study). Subjects with primary CNS tumors are eligible.
4. Uncontrolled concurrent malignancy that would limit assessment of efficacy of larotrectinib (LOXO-101). Allowed conditions may include, but are not limited to *in situ* cancers of cervix, breast, or skin, superficial bladder cancer, limited stage prostate cancer, basal or squamous cancers of the skin.

5. Active uncontrolled systemic bacterial, viral, or fungal infection, unstable cardiovascular disease or other systemic disease that would limit compliance with study procedures.
Unstable cardiovascular disease is defined as:
 - a. Persistently uncontrolled hypertension defined as systolic blood pressure (BP) > 150 mmHg and/or diastolic BP >100 mmHg despite antihypertensive therapy
 - b. Myocardial infarction within 3 months of screening
 - c. Stroke within 3 months of screening
6. Inability to discontinue treatment with a strong cytochrome P450 (CYP450) 3A4 (CYP3A4) inhibitor or inducer (refer to [Appendix C](#)) prior to start of treatment initiation.
7. Pregnancy or lactation.
8. Currently recovering from adverse events (AEs) or adverse drug reactions (ADRs) due to previous treatments. Inclusion is only advised once the pre-existing AE/ADR resolves or recovers to baseline. In the case of a persistent AE/ADR, inclusion might be performed if steady-state is reached and inclusion is medically acceptable.
9. Known or suspected hypersensitivity against the active substance or any of the ingredients of the investigational medicinal product (IMP).
10. Persons who have been committed to an institution by virtue of an order issued by either the judicial or administrative authorities.

PLANNED SAMPLE SIZE:

Up to 18 subjects per tumor-specific Cohorts 1–7 and up to 25 subjects in the Other Tumor Not Otherwise Specified (NOS) Cohort 8 and Cohort 9, with an expected total sample size of approximately 176 subjects at up to 40 sites.

INVESTIGATIONAL PRODUCT:

Larotrectinib (LOXO-101) is provided as a hard gelatin capsule in 2 strengths: 25 mg and 100 mg. Capsules may be stored at room temperature.

A liquid oral formulation may be available for subjects who cannot swallow capsules. The liquid formulation is provided as a clear, yellow to reddish colored solution in a concentration of 20 mg/mL. This solution will be provided to the subject in single-patient amber oval bottles and should be stored (refrigerated) by the subject.

The starting dose will be 100 mg BID via capsule or oral solution.

STUDY TREATMENT:

Subjects will receive 100 mg BID via capsule or oral solution continuously. All cycles will be measured in 28-day increments. Daily oral treatment will continue until disease progression as assessed by treating Investigator, unacceptable toxicity, subject withdrawal of consent or death. Subjects who experience a clinically significant (greater than Grade 2, or more than 1 grade change from baseline, if baseline is Grade 2 or higher) hematologic or non-hematologic AE should have larotrectinib (LOXO-101) dosing held for up to 4 weeks to evaluate the AE and to allow for recovery (to Grade 1 or baseline level). Subjects who previously experienced clinical benefit with larotrectinib (LOXO-101) may be held for a period of longer than 4 weeks to allow resolution of AEs with the Sponsor's permission. Upon resolution of the AE and/or symptoms related to the AE, if the AE is felt to be unrelated to larotrectinib (LOXO-101), dosing may be restarted at the same dose. If the AE is considered related to the dose level of larotrectinib (LOXO-101), then dose modifications will be made. Further details on dose delays and modifications are provided in [Section 6.2.2](#).

Subjects who develop disease progression as assessed by the treating Investigator according to RECIST v1.1 may be allowed to continue larotrectinib (LOXO-101) if, in the opinion of the Investigator, the subject is deriving clinical benefit from continuing study treatment and is approved by the Sponsor, although the subject's disease progression will be handled according to the statistical plan.

The study will consist of a screening period, a treatment period, a safety follow up visit, and long term follow up assessments. Safety, survival, and subsequent anticancer therapies will be tracked in the long term follow up period.

Standard monitoring for safety are outlined in the protocol and will include physical examination and body weight, ECOG score, clinical AEs, laboratory variables (e.g., hematology, serum chemistries, and urinalysis), electrocardiogram (ECG), and vital signs. Subjects will undergo radiographic evaluation and Investigator determined assessment of their disease at the end of even-numbered cycles between C 1 to C12, and every 3 cycles thereafter. Subjects with primary CNS disease will undergo radiographic evaluation of their disease at the end of each cycle between C1 to C4, and every 2 cycles between C5 to C12, and every 3 cycles thereafter, with concurrent whole blood sampling to support future exploratory correlative genomic analysis. PK blood sampling will occur in C1, C3, and C5.

Study visits are required on D1 and D8 in C1 (all subjects) and D1 in subsequent cycles.

Copies of all subject scans, including the scan immediately prior to the eligibility scan, if available, will be submitted for central collection to the Sponsor.

Archived tumor tissue will be obtained for all subjects and banked by the Sponsor, in order to evaluate and confirm NTRK status in a centralized laboratory. Subjects will undergo fresh tumor biopsy, if it is considered safe to perform, prior to enrollment in order to assess concordance between archived tissue and tumor NTRK status prior to enrollment. Subjects without available archival tissue may use the fresh tumor biopsy tissue. At End of Treatment (EOT) or progression, but where treatment will be continued, subjects who consent may undergo a fresh tumor biopsy to evaluate tumor changes that may have resulted from treatment. Whole blood will be collected serially for genomic studies, and correlated with radiologic assessments and tumor tissue obtained through baseline fresh biopsy and EOT/ post progression biopsy, if available.

STUDY ENDPOINTS:

Primary Endpoint:

- Best overall response of confirmed CR or PR as determined by an independent radiology review committee using RECIST v1.1 or RANO criteria, as appropriate to tumor type. Confirmed CR or PR will be defined as a repeat assessment performed no less than 28 days after the criteria for response is first met.

Secondary Endpoints:

- Best overall response of confirmed CR or PR as determined by the treating Investigator using RECIST v1.1 or RANO criteria, as appropriate to tumor type.
- DOR: Determined for subjects with best overall response of confirmed CR or PR by 1) an independent radiology review committee and 2) the treating Investigator; DOR is defined as the number of months from the start of CR or PR (whichever response is recorded first) and subsequently confirmed to the first date that recurrent or progressive disease (PD) is documented or death.
- CBR: Best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks following the initiation of larotrectinib (LOXO-101).
- PFS: Number of months from initiation of larotrectinib (LOXO-101) to the earlier of disease progression or death due to any cause.
- OS: Number of months from the initiation of larotrectinib (LOXO-101) to the date of death due to any cause.
- Comparison of PFS following initiation of larotrectinib (LOXO-101) to that following the line of therapy immediately preceding larotrectinib (LOXO-101) in each subject who has received prior therapy.
- Incidence, severity, and duration of AEs, including all, serious, and those considered treatment-related.
- Changes from baseline in clinical safety laboratory values and vital signs.

STATISTICAL METHODS:**Sample Size and Statistical Analysis:**

For the cancer-specific cohorts listed below (Cohorts 1 through 7), Simon's 2-stage design (Simon 1989) will be used to determine whether larotrectinib (LOXO-101) has sufficient anticancer activity to warrant further development for that tumor type. Enrollment within a cohort will be terminated early in the event larotrectinib (LOXO-101) is not sufficiently effective. The decision to terminate or continue enrollment within a cohort will be made independently of the other cohorts. For each cohort, a true ORR of 10% or less is considered insufficient to warrant further study (null hypothesis), whereas a true ORR of 30% or more is considered sufficiently effective (alternative hypothesis). The number of subjects evaluated in each stage and the minimum number of responders needed to continue to the next stage were determined based on the optimum version of the aforementioned design with 80% power and one-sided significance level of 10%. Based on the above design considerations, up to 7 subjects may be enrolled in each cohort (stage 1). If no subjects achieve CR or PR (confirmed or unconfirmed) within a cohort, then enrollment within that cohort will terminate. Otherwise, 11 additional subjects will be enrolled within the cohort (second stage).

Cohort No.	Cancer Cohort	Stage 1	Stage 2
1	Non-Small Cell Lung	$\geq 1/7$	$\geq 4/18$
2	Thyroid		
3	Sarcoma		
4	Colon		
5	Salivary		
6	Biliary		
7	Primary CNS		
8	Other Tumors, NOS	Maximum of 25 subjects	
9	Subjects eligible for Cohorts 1–8, but lab CLIA- or equivalent certification cannot be confirmed at time of consent	Maximum of 25 subjects	
Total number of subjects		176 (if all Cohorts 1–7 proceed to Stage 2)	

Abbreviations: CNS = central nervous system; CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988; NOS = not otherwise specified.

For the purpose of assessing continuation or termination of accrual, the assessment of CR or PR by each Investigator will be utilized. Additionally, subjects will be followed for response for a minimum of 2 months following the initiation of larotrectinib (LOXO-101). Enrollment in the second stage will be initiated once enrollment in the first stage is complete and the minimum number of responders is observed. If the minimum is observed prior to the completion of enrollment, then the transition between the first and second stages will occur without interruption. If the minimum is not observed at the time enrollment is completed, then enrollment in the second stage will be held until the continuation criterion is met.

Upon completion of the second stage, if 4 or more subjects out of the 18 enrolled within a cohort achieve CR or PR, then the true response rate for larotrectinib (LOXO-101) likely exceeds 10%. Alternatively, if 3 or fewer subjects achieve objective response at the end of the second stage, then the true response rate is likely less than 30% and further evaluation of larotrectinib (LOXO-101) in that cohort may not be pursued. If the true ORR is $\leq 30\%$ for a cohort, then the expected sample size is 12.74, with probability of terminating enrollment within the cohort at the end of the first stage equal to 48%. Across the 7 cancer-specific cohorts, a minimum of 49 subjects (stage 1) and a maximum of 126 subjects (stages 1 and 2) will be enrolled.

Up to 25 subjects may be enrolled in Cohort 8 (other tumors, NOS) and Cohort 9. If a sufficient number of subjects with a shared disease histology are enrolled within each cohort, then the 2-stage approach outlined

above will be utilized with the results reported as their own cohort; i.e., if 7 subjects with the same histology are enrolled without a response, then no further subjects will be enrolled with that histology.

Safety Analyses:

The safety population will consist of all subjects who receive at least one dose of larotrectinib (LOXO-101). A baseline measurement and at least one laboratory or other safety-related measurement obtained after at least one dose of study drug may be required for inclusion in the analysis of a specific safety parameter.

A Safety Committee will be established to oversee the safety aspects of the study. Meetings will be convened at a minimum of every 6 months (or more frequently depending on enrollment or observed safety profile).

The Safety Committee will perform ongoing review of serious adverse events (SAEs) and other safety-related data throughout the conduct of the study. The Committee's decisions will be documented in written minutes.

Efficacy Analyses:

The primary analysis of efficacy will be based on the Full Analysis Set (FAS) which will consist of all subjects who received at least one dose of larotrectinib (LOXO-101). Exploratory analyses of selected efficacy endpoints may be performed based on subgroups of subjects in the FAS. Data permitting, the subgroups will be defined based on subject, disease, and treatment history information (e.g., extent of prior therapy).

ORR will be estimated for each cohort based on the observed proportion of subjects whose best overall response is confirmed CR or PR as determined by an independent radiology review committee and by the treating Investigator. The estimates of the ORR will be accompanied by a one-sided 90% confidence interval (CI). In addition, the bias-correcting estimate of the ORR and its 1-sided 90% CI will also be calculated using an exact inference method that appropriately accounts for the 2-stage design feature (Koyama and Chen 2008).

Waterfall plots will be used to depict graphically the maximum decrease from baseline in the sum of longest diameters of target lesions. Similarly, spider and swimmer plots will be used to display the change in tumor burden over time for individual subjects and the occurrence of clinical outcomes of interest (e.g., tumor response, disease progression, treatment discontinuation, death). The duration of objective response, PFS, and OS will be summarized descriptively for each cohort using the Kaplan-Meier method.

Pharmacokinetic Analyses:

Blood for PK assessment will be collected on C1D1, C1D8, C3D1 and C5D1 at predose, 1 hour, 4 hours, and at EOT. The PK parameters that will be calculated where appropriate include maximum drug concentration (C_{max}) and area under concentration versus time curve (AUC). Additional exploratory population PK-pharmacodynamic analyses may be conducted.