



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Repotrectinib (Solide Tumore, NTRK-Genfusion, ≥ 12 Jahre)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Repotrectinib (Augtyro) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten.....	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	17
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
I.	Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Repotrectinib wie folgt ergänzt:.....	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28

B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2	Nutzenbewertung.....	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	37
5.2	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	50
5.3	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	58
5.4	Stellungnahme des vfa.....	74
5.5	Stellungnahme der DGHO	78
D.	Anlagen	88
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	88
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	95

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Repotrectinib am 1. Mai 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Repotrectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Repotrectinib (Augtyro) gemäß Fachinformation

Augtyro ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrope Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Entrectinib
- Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie:

Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind explizit die Wirkstoffe Entrectinib und Larotrectinib zugelassen. Neben diesen beiden Wirkstoffen gibt es bislang keine weiteren spezifischen, für die Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen.

Angesichts der vorliegenden Besonderheit eines Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes könnten somit theoretisch sämtliche, unabhängig vom NTRK-Genfusionsstatus zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zugelassene Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen erscheint nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt zur Behandlung von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren die chirurgische Resektion in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Entrectinib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
 - Larotrectinib (Beschluss vom 2. April 2020)
- zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Vor dem Hintergrund des tumoragnostischen Anwendungsgebietes sind sämtliche Entitäten und Histologien solider Tumore umfasst. Die NTRK-Genfusionen kommen dabei in den diversen Entitäten mit unterschiedlich starker Prävalenz vor, sodass es sich bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt. Für einige Tumorentitäten liegen Leitlinien-Empfehlungen spezifisch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusionen vor. Aus diesen wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Sofern Patientinnen und Patienten bereits einen NTRK-Inhibitor in einer vorherigen Therapielinie erhalten haben, wird in den Leitlinien dagegen kein erneuter Einsatz eines NTRK-Inhibitors empfohlen.

Aus diesem Grund wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit einem oder mit keinem NTRK-Inhibitor unterschieden. Anhand der Vorbehandlung ergeben sich unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien.

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die außer NTRK-Inhibitoren keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, stehen neben Repotrectinib die zugelassenen Wirkstoffe Larotrectinib und Entrectinib zur Verfügung. Für die beiden Wirkstoffe Larotrectinib und Entrectinib liegen zudem Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Für die Nutzenbewertung von Larotrectinib hatte der pharmazeutische Unternehmer zwar Auswertungen zu den Ergebnissen der Behandlung mit Larotrectinib vorgelegt, jedoch ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen. Somit ermöglichen die vorgelegten Nachweise keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb festgestellt worden war, dass ein Zusatznutzen von Larotrectinib nicht belegt ist (Beschluss vom 2. April 2020).

In der Nutzenbewertung von Entrectinib war mit Beschluss vom 18. Februar 2021 ebenfalls festgestellt worden, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da die Bewertungen eines Zusatznutzens von Entrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich war.

Neben Repotrectinib, Entrectinib und Larotrectinib gibt es bislang keine weiteren zugelassenen Arzneimittel oder andere diesbezüglich spezifische Behandlungsoptionen zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion.

Von den klinischen Experten wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ausgeführt, dass eine Behandlung von Patientinnen und Patienten im Sinne einer Best-Supportive-Care nicht mehr als sachgerecht erachtet wird.

Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend um ein Histologie-unabhängiges Anwendungsgebiet handelt und nur für wenige Tumorentitäten Evidenz konkret für Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion vorliegt, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, Best-Supportive-Care weiterhin als eine Therapieoption zu benennen. Da entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet Therapieoptionen, die nicht auf eine NTRK-Genfusion abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen haben oder ausgeschöpft sind, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auch im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt wird.

Daher wird für die Patientengruppe a), d.h. für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe

Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind ebenfalls Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits mit einem NTRK-Inhibitor behandelt wurden. Für diese Behandlungssituation liegt nur sehr wenig Evidenz vor, zudem handelt es sich, wie bereits oben erläutert und von den klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren bestätigt, um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. In den vorliegenden Leitlinien wird der Einsatz von Larotrectinib und Entrectinib ausschließlich empfohlen, sofern noch kein NTRK-Inhibitor eingesetzt wurde. Dies wird entsprechend der Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung bestätigt, mit der Begründung, dass bislang keine validen Daten vorliegen.

Zudem bestätigen die klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Best-Supportive-Care als eine zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet und erläutern, dass im Einzelfall weitere Therapieoptionen nach Ansprechen auf eine gezielte Therapie mit einem NTRK-Inhibitor zur Verfügung stünden. Die Evidenz für diese Fälle ist insbesondere vor dem Hintergrund des Histologie-unabhängigen Anwendungsgebietes jedoch äußerst limitiert. Auch aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich keine spezifischen Empfehlungen hervor.

Daher legt der G-BA für die Patientengruppe b) d.h. für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib Best-Supportive-Care fest.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Repotrectinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung für beide Patientenpopulationen:

Datenbasis:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der noch laufenden, einarmigen, pivotalen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vor. In der Phase 2 werden Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Repotrectinib untersucht. Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die anhand ihrer Tumorentität (NSCLC oder ein anderer solider Tumor), der vorliegenden Genfusion (ROS1 oder NTRK1-3) sowie anhand ihrer Vorbehandlung (mit oder ohne Tyrosin-Kinase-Inhibitor, Chemotherapie und Immuntherapie) in 6 verschiedene Kohorten aufgeteilt wurden.

Für diese Nutzenbewertung relevant sind die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit NTRK-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren, die noch keine Therapie mit einem NTRK-Inhibitor erhalten haben (Kohorte 5) oder die bereits 1 oder 2 Vorbehandlungen mit NTRK-Inhibitor erhalten haben (Kohorte 6).

Die Behandlung mit Repotrectinib erfolgte in der Studie ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Phase 2 der Studie ist die objektive Ansprechraten. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Im Dossier legt der pU Daten zum zulassungsbegründenden Datenschnitt von Oktober 2023 vor.

Bewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist daher nicht belegt. Auch für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe

Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Repotrectinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Augtyro ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind
- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zu a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib und Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib ist daher nicht belegt.

Zu b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch ergeben sich insbesondere folgende Unsicherheiten:

Zunächst betrifft dies die Übertragung der Anteilswerte aus dem Verfahren zu Larotrectinib (Beschluss vom 2. April 2020) und die bereits im Beschluss zu Larotrectinib festgestellte hohe Unsicherheit hinsichtlich der Spanne von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen

soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion. Diese Anteilswerte wurden auch dem Beschluss zu Entrectinib (Beschluss vom 18. Februar 2021) zugrunde gelegt. Für das vorliegende Verfahren bilden diese Anteilswerte die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten beider Patientenpopulationen ab, obwohl eine Vorbehandlung mit einem NTRK-Inhibitor bei der Herleitung dieser Anteilswerte nicht berücksichtigt wurde. Dadurch ergeben sich für die vorliegende Bewertung weitere Unsicherheiten.

In dem hierauf folgenden Schritt der Herleitung erfolgt eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten auf die beiden Patientenpopulationen a) und b). Hierbei stellt der pharmazeutische Unternehmer ein mathematisches Modell auf. Dafür trifft er die Annahme, dass sich die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus der Multiplikation der Anzahl der unvorbehandelten Patientinnen und Patienten mit dem Anteil des Erhalts eines NTRK-Inhibitors in der Erstlinie und mit dem Anteil einer Progression nach Beginn einer solchen Erstlinientherapie ergibt. Grundsätzlich sieht der G-BA dieses Modells sehr kritisch. Zudem sind die für das Modell eingesetzten Anteilswerte mit weiteren Unsicherheiten behaftet, welche sich unter anderem aus der Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die einen NTRK-Inhibitor in der Erstlinie erhalten haben sowie aus der Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die einen Progress unter einer Erstlinientherapie hatten, ergeben.

Aus den genannten Gründen werden die für den Beschluss zugrunde gelegten Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) als sehr unsicher bewertet. Hierbei kann sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung vorliegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Augtyro (Wirkstoff: Repotrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Repotrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Repotrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Die Patienten der Patientengruppe b) der Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben, erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Repotrectinib	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x täglich <u>Ab Tag 15:</u> kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Larotrectinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Entrectinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich			

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Repotrectinib	<u>Tag 1 – 14:</u> 1 x täglich <u>Ab Tag 15:</u> kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei der Dosierung in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) der pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren wurde die durchschnittlichen Körpermaße aus der KiGGS-Studie³ zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße der pädiatrischen Patientinnen ab einem Alter von 12 Jahren beträgt 153,27 cm, das durchschnittliche Körpergewicht 44,06 kg. Hieraus berechnet sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,38 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) der erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“

² Bei einem Vergleich von Repotrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

³ Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), www.rki.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

Für Entrectinib entspricht die Untergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Diese beträgt 400 mg Entrectinib einmal täglich.

Für Entrectinib entspricht die Obergrenze der angegebenen Spanne der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung nach Körperoberfläche bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Diese beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich.

Die empfohlene Dosis für Larotrectinib bei Kindern und Jugendlichen beträgt 100 mg/m² zweimal täglich mit maximal 100 mg pro Dosis. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren ergibt sich bei einer KOF von 1,38 m² die zu verabreichende Maximaldosis von 100 mg.

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib	160 mg	Tag 1 – 14: 160 mg Ab Tag 15: 320 mg	Tag 1 – 14: 1 x 160 mg Ab Tag 15: 2 x 160 mg	365	716 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Entrectinib	400 mg bis 600 mg	400 mg bis 600 mg	2 x 200 mg bis 3 x 200 mg	365	730 x 200 mg bis 1 095 x 200 mg
Larotrectinib	max. 100 mg	max. 200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich				

5 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib	160 mg	Tag 1 – 14: 160 mg Ab Tag 15: 320 mg	Tag 1 – 14: 1 x 160 mg Ab Tag 15: 2 x 160 mg	365	716 x 160 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib 160 mg	60 HKP	10 226,34 €	1,77 €	580,74 €	9 643,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Entrectinib 200 mg	90 HKP	5 535,37 €	1,77 €	312,83 €	5 220,77 €
Larotrectinib 100 mg	56 HKP	5 420,30 €	1,77 €	306,26 €	5 112,27 €
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Repotrectinib 160 mg	60 HKP	10 226,34 €	1,77 €	580,74 €	9 643,83 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: HKP = Hartkapseln					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Augtyro handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Es wurden keine Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben und/oder zur Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen gemacht.

Aufgrund der fehlenden Angaben kann daher nicht festgestellt werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer die Relevanzschwelle von mindestens 5 Prozent erreicht oder überschritten hat.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Repotrectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Repotrectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2025 1. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Repotrectinib (Solide Tumore, NTRK-Genfusion, ≥ 12 Jahre)

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. September 2025 (BAnz AT 28.10.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Repotrectinib wie folgt ergänzt:**

Repotrectinib

Beschluss vom: 16. Oktober 2025
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025
BArz AT 16.12.2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2025):

Augtyro ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Larotrectinib
- Entrectinib
- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt категорie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 Ø: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunkt категорie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 Ø: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-58), sofern nicht anders indiziert.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind
circa 330 bis 560 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben
circa 60 bis 210 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Augtyro (Wirkstoff: Repotrectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/augtyro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Repotrectinib soll nur durch in der Therapie von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte, und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Einleitung der Therapie mit Repotrectinib muss das Vorliegen einer NTRK-Genfusion in einer Tumorprobe durch einen validierten Test bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entrectinib	42 346,25 € – 63 519,37 €
Larotrectinib	66 642,09 €
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib	115 083,04 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

² Bei einem Vergleich von Repotrectinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

b) Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Repotrectinib handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Es wurden keine Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben und/oder zur Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen gemacht.

Aufgrund der fehlenden Angaben kann daher nicht festgestellt werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer die Relevanzschwelle von mindestens 5 Prozent erreicht oder überschritten hat.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 16.12.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Repotrectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Solide Tumore, NTRK-Genfusion, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Solide Tumore, NTRK-Genfusion, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Repotrectinib
- **Handelsname:** Augtyro
- **Therapeutisches Gebiet:** Solide Tumore (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1198

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 473,84 kB)

Modul 2

(PDF 555,61 kB)

Modul 3

(PDF 1,35 MB)

Modul 4

(PDF 3,00 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 10,80 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,78 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Repotrectinib (Augtyro)

Augtyro ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,

- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder
- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Larotrectinib
- Entrectinib
- Best-Supportive-Care

- b. Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie: Best-Supportive-Care

Stand der Information: Januar 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 494,87 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 240,63 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025

- Mündliche Anhörung: 08.09.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile **Stellungnahme - Repotrectinib - 2025-05-01-D-1198**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Repotrectinib (Solide Tumore, NTRK-Genfusion, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bundesaussch
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 12:15 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Repotrectinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.08.2025
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	13.08.2025
Bayer Vital GmbH	21.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2025
DGHO	25.08.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Kähm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wiesner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Bluhmki	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Wohlfahrt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Schneider	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Fr. Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Strauss	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib / AUGTYRO® im Anwendungsgebiet A: Fortgeschrittene solide Tumoren mit NTRK-Genfusion (Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1198) IQWiG-Berichte – Nr. 2060, Dossierbewertung, A25-58, Version 1.0, 30.07.2025
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einleitung:</p> <p>Repotrectinib ist zur Behandlung von Patient:innen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren und der seltenen neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase-(NTRK-)Genfusion indiziert. Diese Patient:innen haben eine deutlich schlechtere Prognose als solche ohne NTRK-Genfusion [1]. Häufig auftretende Hirnmetastasen verschlechtern die Prognose zusätzlich [2].</p> <p>Der bisherige Therapiestandard für Tyrosinkinase-Inhibitor-(TKI-)naive Patient:innen umfasste bisher nur zwei NTRK-TKI der ersten Generation - Entrectinib und Larotrectinib. Diese führen häufig zu erworbenen Resistenzmutationen (insbesondere Solvent-Front-Mutationen) und zeigen dadurch nur eine begrenzte klinische Wirksamkeit. Nach Versagen dieser TKI-Therapie standen - ausgenommen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) - nur noch Best Supportive Care (BSC) zur Verfügung.</p> <p>Angesichts der sehr begrenzten therapeutischen Optionen für TKI-naive Patient:innen bzw. fehlenden therapeutischen Optionen bei solchen mit Vorbehandlung durch einen NTRK-TKI (im Folgenden TKI-vorbehandelte Patient:innen) besteht ein dringender und unbestrittener Bedarf an wirksamen, gut verträglichen und lebensqualitätserhaltenden Therapien, die auch bei therapeutisch herausfordernden Therapiesituationen wie Resistenzmutationen und Hirnmetastasen wirksam sind.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Repotrectinib, der erste NTRK-TKI der zweiten Generation, wurde gezielt zur Überwindung von Resistenzmutationen entwickelt. Zudem weist Repotrectinib ein geringes Potenzial zur Resistenzbildung auf und ist gemäß Zulassung sowohl bei TKI-naiven als auch TKI-vorbehandelten Patienten wirksam einsetzbar.</p> <p>Repotrectinib zeigt ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen und ein bedeutsames progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben bei gleichzeitig guter Verträglichkeit – auch bei Patient:innen mit Hochrisikofaktoren wie Hirnmetastasen oder Resistenzmutationen.</p> <p>Darüber hinaus erhält Repotrectinib die Lebensqualität und stabilisiert oder verbessert im Behandlungsverlauf patientenberichtete krankheitsspezifische Symptome wie Fatigue, Appetitverlust und Schmerzen.</p> <p>Diese Ergebnisse sind insbesondere auch bei TKI-vorbehandelten Patient:innen hervorzuheben, da im Rahmen von BSC Ergebnisse in diesem Ausmaß nicht zu erwarten sind. Für diese Patient:innen steht damit erstmals eine wirksame Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Fazit:</p> <p>Repotrectinib ist für molekular definierte Krankheitsentitäten indiziert, deren Merkmale mit den Orphan-Kriterien vergleichbar sind (selten, schwerwiegend und mit hohem medizinischen Bedarf). Vor diesem Hintergrund sollte die vorliegende Evidenzlage und der klinische Nutzen in diesem besonderen Versorgungskontext beurteilt werden.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Repotrectinib stellt eine wirksame, im zentralen Nervensystem (ZNS) aktive und resistenzüberwindende Therapieoption dar, die gezielt den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion tumorentitätsübergreifend adressiert. Repotrectinib wurde daher bereits als Therapieempfehlung in die tumoragnostische Leitlinie bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion aufgenommen [3].</p> <p>Aufgrund der besonderen Herausforderungen bei der Nutzenbewertung – bedingt durch das tumoragnostische Anwendungsgebiet und die sehr seltene Treibermutation – verzichtet Bristol Myers Squibb (BMS) weiterhin auf die formale Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der einarmigen Studie TRIDENT-1.</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>Aus Sicht von BMS ist eine Anpassung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei den folgenden beiden Punkten sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für TKI-naive Patient:innen ist BSC kein Teil der ZVT, sondern ausschließlich die beiden zugelassenen und etablierten NTRK-TKI Larotrectinib und Entrectinib.	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Für TKI-vorbehandelte Patient:innen ist aus Sicht von BMS eine differenzierte Betrachtung von Patient:innen mit NSCLC gegenüber solchen mit anderen Tumorentitäten bei der Bestimmung der ZVT unerlässlich. Beim NSCLC ist gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie nicht BSC, sondern eine Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie als ZVT abzuleiten. <p>Im Einzelnen nimmt BMS nachfolgend zu diesen Punkten Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>
S. I.5, Absatz (Abs.) 3 bis S. I.6, Abs. 3 und S. I.7, Tabelle (Tab.) 3 und S. I.8 bis S. I.9, Abs. 1 und	<p>Abweichungen von der vom G-BA festgelegten ZVT</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt an, dass BMS für TKI-naive und TKI-vorbehandelte Patient:innen von der vom G-BA festgelegten ZVT abweicht [4].</p> <p>Für Erstere benennt BMS ausschließlich Entrectinib und Larotrectinib als geeignete ZVT-Optionen und betrachtet BSC abweichend zum G-BA nicht als Teil der ZVT.</p> <p>Für Letztere differenziert BMS zudem zwischen Patient:innen mit NSCLC und solchen mit anderen Tumorentitäten und benennt für Patient:innen mit NSCLC eine von der ZVT des G-BA abweichende Vergleichstherapie verschiedener Immun(chemo)therapien und Chemotherapien. Dies wird im Folgenden begründet.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.14 Tab. 5	<p>a) BSC nicht mehr Teil der ZVT für die TKI-naiven Patient:innen</p> <p>Für diese Patientenpopulation betrachtet BMS als ZVT ausschließlich die beiden zugelassenen und etablierten NTRK-TKI der ersten Generation Larotrectinib und Entrectinib. Diese Position lässt sich direkt aus dem entsprechenden Zusatz der zugelassenen Indikation von Repotrectinib ableiten: Nicht auf NTRK abzielende Behandlungsoptionen sind entweder bereits ausgeschöpft oder bieten nur einen begrenzten klinischen Nutzen. Das bedeutet, dass aus Sicht von BMS die NTRK-TKI Larotrectinib und Entrectinib die einzigen nutzenbietenden therapeutischen Alternativen für diese Patient:innen darstellen. BSC ist für diese Patient:innen somit nicht angezeigt, sondern ausschließlich NTRK-TKI.</p> <p>Der G-BA begründet im Beratungsgespräch die Hinzunahme von BSC zur ZVT mit den Ausführungen der klinischen Expert:innen in den mündlichen Anhörungen zu Larotrectinib und Entrectinib von Februar 2020 bzw. Januar 2021. Die Ermittlung der Informationen zur ZVT für Repotrectinib im Januar 2025 erfolgte jedoch ohne Beteiligung von Fachgesellschaften [5]. Im Gegensatz dazu stellen die klinischen Expert:innen der Fachgesellschaften, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), in ihrer Stellungnahme im Rahmen der G-BA-Beratung zu Repotrectinib im März 2023 klar heraus: „Standard bei Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK-Genfusion, bei denen keine anderen, zufriedenstellenden</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor“ [6]. BSC wird von den klinischen Expert:innen somit nicht mehr als geeignete Vergleichstherapie genannt. Diese Einschätzung der klinischen Expert:innen spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider.</p> <p>Vor diesem Hintergrund betrachtet BMS für TKI-naive Patient:innen BSC nicht als geeignete Therapieoption und somit auch nicht als Teil der ZVT.</p> <p>b) Besonderheit NSCLC bei TKI-vorbehandelten Patient:innen</p> <p>Für TKI-vorbehandelte Patient:innen ist aus Sicht von BMS eine differenzierte Betrachtung von Patient:innen mit NSCLC gegenüber solchen mit anderen Tumorentitäten bei der Bestimmung der ZVT unerlässlich. Hintergrund ist, dass für die Behandlung des NSCLC bereits zielgerichtete Therapien für neun Mutationen verfügbar sind. Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom [7, 8] empfiehlt klar bereits vor Beginn der Erstlinientherapie im metastasierten Stadium alle Patient:innen auf therapierbare Mutationen zu testen [7, 8]. Bei positivem Nachweis auf eine NTRK-Genfusion ist gemäß der S3-Leitlinie eine zielgerichtete Erstlinientherapie Standard, analog zu anderen therapierbaren Mutationen [7, 8].</p> <p>Nach Ausschöpfen der TKI-Therapiemöglichkeiten soll bei diesen Patient:innen gemäß der S3-Leitlinie (Version vor der Repotrectinib-Zulassung) in der Zweitlinie die Therapie analog zum Wildtyp erfolgen – das heißt mit Immun(chemo)therapie oder</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend um ein Histologie-unabhängiges Anwendungsgebiet handelt und nur für wenige Tumorentitäten Evidenz konkret für Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion vorliegt, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, Best-Supportive-Care weiterhin als eine Therapieoption zu benennen. Da entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet Therapieoptionen, die nicht auf eine NTRK-Genfusion abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen haben oder ausgeschöpft sind, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auch im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt wird.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie, abhängig vom Allgemeinzustand der Patient:innen [8]. BSC ist entsprechend nicht angezeigt und somit auch als ZVT auszuschließen. Aufgrund dieser Besonderheit ist aus Sicht von BMS bei TKI-vorbehandelten Patient:innen mit NTRK-positivem NSCLC die adäquate ZVT Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie, analog zu c-Ros Onkogen 1-(ROS1-)TKI-vorbehandelten Patient:innen.</p> <p>Aufgrund dieser Besonderheiten sieht BMS für TKI-vorbehandelte Patient:innen mit NTRK-positivem NSCLC eine Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie als adäquate ZVT an.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht von BMS ergibt sich für die TKI-naiven Patient:innen als ZVT eine Behandlung nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib und Entrectinib. Für TKI-vorbehandelte Patient:innen mit NTRK-positivem NSCLC stützt sich die Position von BMS auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom, welche eine Immun(chemo)therapie oder Chemotherapie als ZVT für diese Patient:innen explizit begründet und BSC entsprechend nicht einschließt.</p> <p>Insgesamt ergibt sich daraus für die beiden Patientengruppen des zugelassenen Anwendungsgebiets folgende ZVT:</p> <p>a) TKI-naive Patientengruppe:</p>	<p>Vor dem Hintergrund des tumoragnostischen Anwendungsgebietes sind sämtliche Entitäten und Histologien solider Tumore umfasst. Die NTRK-Genfusionen kommen dabei in den diversen Entitäten mit unterschiedlich starker Prävalenz vor, sodass es sich bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt. Für einige Tumorentitäten liegen Leitlinien-Empfehlungen spezifisch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusionen vor. Aus diesen wird deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, für die keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, die Therapie mit einem NTRK-Inhibitor in Abhängigkeit von der Tumorentität eine mögliche Therapieoption darstellt. Sofern Patientinnen und Patienten bereits einen NTRK-Inhibitor in einer vorherigen Therapielinie erhalten haben, wird in den Leitlinien dagegen kein erneuter Einsatz eines NTRK-Inhibitors empfohlen.</p> <p>Aus diesem Grund wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit einem oder mit keinem NTRK-Inhibitor unterschieden. Anhand der Vorbehandlung ergeben sich unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib und Entrectinib</p> <p>b) TKI-vorbehandelte Patientengruppe</p> <p>b1) Patient:innen mit soliden Tumoren ausgenommen nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC):</p> <p>Best Supportive Care (BSC)</p> <p>b2) Patient:innen nur mit NSCLC als solider Tumor mit einer Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Expression $\geq 50\%$:</p> <p>Pembrolizumab als Monotherapie</p> <p>oder</p> <p>Atezolizumab als Monotherapie</p> <p>oder</p> <p>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] 0-1)</p> <p>oder</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)</p> <p>oder</p>	<p>Für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine NTRK-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben, legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Der G-BA differenziert hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten, welche vom Anwendungsgebiet umfasst sind, und bestimmt daher keine spezifische zweckmäßige Vergleichstherapie für TKI-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit NSCLC.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) mit einer PD-L1-Expression < 50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen bzw. mit ECOG PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1) oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patienten mit ECOG PS 2)</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit ECOG PS 2)</p>	

Literaturverzeichnis

1. Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, Italiano A, Vassal G, Paracha N et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2200651. doi: 10.1200/PO.22.00651.
2. Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113(24):415–21. doi: 10.3238/ärztebl.2016.0415.
3. Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A et al. Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol* 2021; 28(1):523–48. doi: 10.3390/curoncol28010053.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2060, Repotrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 30.07.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8715/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Repotrectinib_D-1198.pdf, aufgerufen am 20.08.2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2024-B-296-z Repotrectinib, Stand: Januar 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8717/2025-05-01_Informationen-zVT_Repotrectinib_D-1198.pdf, aufgerufen am 20.08.2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-019, Repotrectinib zur Behandlung solider Tumore, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Repotrectinib, Datum des Gesprächs 14. April 2023; Niederschrift vom 13. Juni 2023; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2023-B-019 Repotrectinib, Stand: April 2023; 2023.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf, aufgerufen am 20.08.2025.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0 – März 2024. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf, aufgerufen am 20.08.2025.

5.2 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	13.08.2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib (Augtyro®) – 2025-05-01-D-1198
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung: Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Seitenzahlen im Folgenden auf die Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 30.07.2025 [1].	
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2025 die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Repotrectinib als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen ab 12 Jahren,</p> <ul style="list-style-type: none">• die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder• die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, <p>auf seiner Website veröffentlicht (Projekt: A25-58, Bericht Nr. 2060) [1].</p> <p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) forscht derzeit mit klinischen Studien in tumoragnostischen Anwendungsgebieten (z. B. in der Studie Destiny-PanTumor02 [NCT04482309]). Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach Kapitel 5 § 19 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Stellung zur Nutzenbewertung von Repotrectinib im zuvor genannten Anwendungsgebiet.</p>	
<p>Die Festlegung von Best Supportive Care (BSC) als eine der möglichen Therapieoptionen innerhalb der individualisierten Therapie ist für die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppe der Patient:innen, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, nicht sachgerecht.</p> <p>Laut Fachinformation von Augtryo® ist Repotrectinib unter anderem zugelassen</p> <p><i>„als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren [...],</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder</i>• <i>die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ [2]</i> <p>Für dieses Anwendungsgebiet hatte der G-BA laut IQWiG</p> <p><i>„eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Larotrectinib</i>• <i>Entrectinib</i>• <i>BSC¹“</i> <p>als zVT für die Teilpopulation der Patient:innen festgelegt, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen,</p>	

¹ Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (S. I.8).</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (im Folgenden: BMS), der pharmazeutische Unternehmer von Repotrectinib, hatte hingegen auf S. 11 von Modul 3A für dieselbe Patientengruppe „<i>eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Larotrectinib und Entrectinib</i>“ benannt [3]. BMS begründet die Nicht-Berücksichtigung von BSC in dieser Patientengruppe damit, dass als zVT nur Therapien mit vergleichbarem medizinischem Nutzen in Frage kommen und folglich die NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib eine zufriedenstellende Therapieoption darstellen und damit gegenüber den übrigen Therapieoptionen zu bevorzugen sind. Bei diesen Patient:innen sei BSC somit noch nicht angezeigt, sondern vorrangig die NTRK-Inhibitoren.</p> <p>Dieser Auffassung schließt sich Daiichi Sankyo an. Die Anwendung von BSC ist in der Praxis dadurch gekennzeichnet, dass sie in aller Regel erst dann in Betracht kommt, wenn alle anderen zielgerichteten Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Dies ist in der gegenständlichen Teilpopulation jedoch gerade nicht der Fall, denn mit Larotrectinib und Entrectinib stehen zielgerichtete und für die Anwendung in der Teilpopulation erprobte und zugelassene Therapien zur Verfügung. Das Anwendungsgebiet von Repotrectinib konkretisiert lediglich, dass vor der Anwendung des Wirkstoffs sichergestellt sein muss, dass Therapieoptionen, die <u>nicht</u> auf NTRK abzielen, nur noch einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [2].</p> <p>In dieser Therapiesituation sind Larotrectinib und Entrectinib als zielgerichtete und zufriedenstellende – d. h. zweckmäßige – Therapien</p>	Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend um ein Histologie-unabhängiges Anwendungsgebiet handelt und nur für wenige Tumorentitäten Evidenz konkret für Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion vorliegt, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, Best-Supportive-Care weiterhin als eine Therapieoption zu benennen. Da

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jedoch regelhaft anderen Therapieformen, insbesondere auch der BSC, vorzuziehen. Die Benennung von BSC als eine der innerhalb der individualisierten Therapie zu berücksichtigenden Optionen, ist damit nicht sachgerecht. Die Therapieoptionen der individualisierten Therapie sollten sich stattdessen ausschließlich auf die NTRK-Genfusion-gerichteten Therapien Larotrectinib und Entrectinib beschränken.	entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet Therapieoptionen, die nicht auf eine NTRK-Genfusion abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen haben oder ausgeschöpft sind, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auch im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt wird.
<p>Die von BMS berechneten Jahrestherapiekosten von BSC sollten eingehend bewertet werden, um die patientenindividuell unterschiedlichen Kosten, die im Rahmen der BSC anfallen, näher eingrenzen zu können.</p> <p>In Modul 3A des Nutzendossiers von Repotrectinib identifiziert BMS in Abschnitt 3.3 (und insbesondere im Unterabschnitt 3.3.1) therapeutische Maßnahmen, die bei ausgewählten Entitäten im Zusammenhang mit BSC bei den NTRK-Inhibitor-vorbehandelten Patient:innen anfallen können und leitet im Weiteren daraus eine Spanne für die Jahrestherapiekosten von BSC her.</p> <p>Auf S. II.4f beschreibt das IQWiG das Vorgehen von BMS hierzu zwar kurz, verzichtet mit Verweis auf die generell patientenindividuell unterschiedlichen Kosten von BSC im Folgenden aber auf eine eingehende Betrachtung und Kommentierung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Grundsätzlich ist es richtig, dass sich die Kosten von BSC patientenindividuell unterscheiden können, wobei die Unterschiede je nach Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und Therapiewunsch der Patient:innen teilweise erheblich sein können. Dennoch ist es wünschenswert, dass das Vorgehen von BMS zur</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Quantifizierung der Jahrestherapiekosten eingehend bewertet wird, damit die mit BSC im Zusammenhang stehenden Kosten zumindest eingegrenzt werden können. Die Unsicherheiten, die einer solchen Quantifizierung inhärent sind, können aus Sicht von Daiichi Sankyo – und ähnlich wie es bereits seit längerem bei der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation Standard ist – zufriedenstellend durch die Angabe einer (Kosten-)Spanne ausgedrückt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Repotrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A25-58. Version: 1.0. Stand: 30.07.2025. IQWiG-Berichte – Nr. 2060. [Zugriff: 08.08.2025]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8715/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_R...
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2025). AUGTYRO® 40 mg Hartkapseln. AUGTYRO® 160 mg Hartkapseln. [Zugriff: 08.08.2025]. Link: <https://www.fachinfo.de>.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2025). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A - Repotrectinib (AUGTYRO®) - Fortgeschrittene solide Tumoren mit NTRK-Genfusion. [Zugriff: 08.08.2025]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8708/2025_04_28_Modul3A_R...

5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	20. August 2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib/Augtyro®
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (BAYER) nimmt zu der am 01. August 2025 veröffentlichten Dossierbewertung (1) des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Repotrectinib (Augtyro®) zugelassen zur Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit einer Neurotrophen-Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren,</p> <ul style="list-style-type: none">- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind oder- die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben, <p>im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>BAYER vertreibt als pharmazeutischer Hersteller das Produkt Larotrectinib (Vitrakvi®). Larotrectinib „als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none">- bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (2)."</p> <p>Zudem wird Larotrectinib in der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A neben Entrectinib und Best Supportive Care genannt (1).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht sich BAYER berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p> <p>Hinweis zur Nomenklatur: Das IQWiG bezeichnet in seiner Dossierbewertung zu Repotrectinib diese Substanz als „NTRK-Inhibitor“ (1). Dies ist nicht korrekt. Repotrectinib als auch Entrectinib und Larotrectinib sind Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitive und selektive Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK)-Inhibitoren. Das Ziel der drei Wirkstoffe sind die Proteine der TRK-Familie, die TRKA, TRKB und TRKC beinhaltet, und durch die Gene <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> bzw. <i>NTRK3</i> kodiert werden. „TRK“ steht also für das Protein, das durch die Substanzen gehemmt wird; „NTRK“ für das Gen, das dieses Protein kodiert.¹</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.

¹ Leider wird auch in der Fachinformation zu Augtyro® im Kapitel 4.1 der Terminus „NTRK-Inhibitor“ benutzt. Im Kapitel 5.1 wird aber korrekterweise von TRK im Zusammenhang mit den durch die Substanz zu hemmenden Proteine gesprochen 3. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Fachinformation Augtyro 40mg/160mg Hartkapseln, Januar 2025. 2025.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Repotrectinib als Monotherapie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet wurde wie folgt definiert:</p> <p>A. : Individualisierte Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Larotrectinib○ Entrectinib○ Best-Supportive-Care <p>für Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.</p> <p>B. Best-Supportive-Care</p> <p>für Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion, die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Fragestellung A wurde keine Priorisierung zwischen den 3 Optionen anhand von relevanten Patientenmerkmalen vorgenommen, so dass davon auszugehen ist, dass die zur Auswahl stehenden Behandlungen als gleichwertig anzusehen sind. Best Supportive Care wird dabei als bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden.</p> <p>BAYER merkt an, dass für Fragestellung A Larotrectinib als auch Entrectinib als aktiv wirksame Therapieoptionen <u>nicht</u> als gleichwertig gegenüber Best Supportive Care für Patienten mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angesehen werden sollten, solange die Optionen einer aktiven Therapie mit einem TRK-Inhibitor nicht ausgeschöpft wurden (4).</p> <p>Die in Fragestellung A von Repotrectinib beschriebene Therapiesituation, wenn Patienten „bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, ist patientenindividuell zu beurteilen und zielt nicht ausschließlich auf eine sogenannte „last line“-Indikation ab, in</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind und lediglich BSC eingesetzt werden kann.</p> <p>Daraus ergibt sich für die Abwägung der individuell am besten geeigneten Therapie aus Sicht von BAYER eine Bevorzugung der zielgerichteten Therapie mit dem TRK-Inhibitor gegenüber einer auf unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität ausgerichteten Maßnahme. In ihrer Stellungnahme auf Anfrage durch den G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Entrectinib haben die Fachgesellschaften GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie und DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) auf die Indikation der zielgerichteten Testung auf eine NTRK-Genfusion verwiesen, „wenn bei positivem Testergebnis der Einsatz eines TRK-Inhibitors bei dem jeweiligen Krankheitsbild die bestverfügbare Behandlung im Vergleich mit anderen Therapieoptionen darstellt. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden“ (5). Hieraus lässt sich aus Sicht von BAYER keine Gleichwertigkeit einer aktiven Therapie mit Best supportive Care ableiten. Unterstützt wird</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dies durch neue Publikationen zum Einsatz der TRK-Inhibitoren bei Vorliegen von NTRK-Genfusionen. So zeigten Suh et al. sowohl beim metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom als auch beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom bessere Langzeit-Outcomes von Larotrectinib im Vergleich zu Immun-Checkpointinhibitoren (6). Theik et al. schlussfolgern in ihrer Analyse, dass TRK-Inhibitoren die Therapielandschaft bei TRK-Fusionstumoren transformiert haben, indem überlegene klinische Outcomes, bessere Lebensqualität und längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu traditionellen Tyrosinkinase-Inhibitoren erreicht wird (7). Willis et al. konnten zeigen, dass die mediane Therapiedauer bei Patienten, die mit einem TRK-Inhibitor behandelt werden, 20,1 Monate beträgt im Vergleich zu den Patienten, die mit bisherigen Standardtherapien behandelt wurden, bei denen diese nur 6,8 Monate beträgt (8). Brose et al. zeigten in einer „exact-matching study“ von Larotrectinib- vs. Standardtherapie-behandelten Patienten mit fünf verschiedenen Tumorarten, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch andere Endpunkte im Rahmen von Ereigniszeitanalysen länger unter Larotrectinib als unter den Standardtherapien waren (9). Und schließlich zeigten Orbach et al. in einer extern-kontrollierten Studie bei pädiatrischen Patienten mit einem infantilen Fibrosarkom, dass eine Therapie mit Larotrectinib den Bedarf an nachfolgenden Therapien verringert im Vergleich zu solchen Patienten, die mit Standardtherapie (incl. mutilierender Operationen) behandelt</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden, und zwar unabhängig von der Therapielinie, in der Larotrectinib zum Einsatz kam (10). Auch die Anwendung von Repotrectinib in der vorgelegten zulassungsrelevanten Studie TRIDENT-1, in denen 72% der Patienten in der TKI-naiven Kohorte Repotrectinib in erster oder zweiter Therapielinie erhalten haben (11) sowie aktuelle Auswertungen von Larotrectinib zeigen eine Anwendung in erster oder zweiter Therapielinie (12).</p> <p>Ein adäquates Therapieziel ist mit Best Supportive Care nicht zu erreichen, was gleichfalls gegen eine Gleichstellung von Best Supportive Care mit Larotrectinib und Entrectinib spricht. Aus Sicht von BAYER kann Best Supportive Care nur nach Ausschöpfung aktiver Therapien in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten sein. Die aktuellen Empfehlungen der ESMO sehen klar vor, dass eine Testung mittels Next Generation Sequencing (NGS) bei allen fortgeschrittenen Tumoren vorgenommen wird, mit dem Ziel, die Wirksamkeit präzisionsonkologischer Therapien zu verbessern (13).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Larotrectinib und Entrectinib sollten in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A nicht gleichwertig mit Best Supportive Care aufgelistet werden.</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend um ein Histologie-unabhängiges Anwendungsgebiet handelt und nur für wenige Tumorentitäten Evidenz konkret für Patientinnen und Patienten mit einer NTRK-Genfusion vorliegt, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, Best-Supportive-Care weiterhin als eine Therapieoption zu benennen. Da entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet Therapieoptionen, die nicht auf eine NTRK-Genfusion abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen haben oder ausgeschöpft sind, ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet auch im Sinne einer Best-Supportive-Care behandelt wird.</p> <p>Daher wird für die Patientengruppe a), d.h. für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass die Studie TRIDENT-1 als nicht-vergleichende Studie nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Repotrectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (1). Auch der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Nutzendossier fest, dass die vorliegenden zulassungsbegründenden Studien im Rahmen des AMNOG eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zulassen (11).</p> <p>Bei der Bewertung von TRK-Inhibitoren sollten im Hinblick auf vergleichende Evidenz drei Aspekte berücksichtigt werden: 1. Bei TRK-Fusionskrebs handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung („ultra-rare disease“). 2. Bei der NTRK-Genfusion handelt es sich um einen außergewöhnlich starken onkogenen Treiber, der histologie-unabhängig die Bildung eines aberranten TRK-Fusionsproteins auslöst, das wiederum dauerhaft wachstumsfördernde Signalkaskaden aktiviert und so zur Krebsentstehung führt. 3. TRK-Inhibitoren wurden speziell entwickelt, um hochselektiv dieses TRK-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fusionsprotein zu inhibieren, was zu hoher spezifischer Wirksamkeit bei vergleichsweise geringen unspezifischen Nebenwirkungen führt.</p> <p>Eine klassische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ist auf Grund der Seltenheit der NTRK-Genfusion, verteilt über eine Vielzahl von Tumorentitäten bei sehr unterschiedlichen Therapiesituationen, in einem angemessenen Zeitrahmen nicht durchführbar.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Repotrectinib betrifft eine Krankheitssituation, in der neben Larotrectinib und Entrectinib keine zufriedenstellende Therapie mehr verfügbar ist, so dass mit einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist. Damit ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr günstig oder – insbesondere bei Kindern mit IFS – nur durch Anwendung radikaler Maßnahmen, wie z. B. Amputationen, beeinflusst werden. Die in der Studie gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs mit teils „dramatischen Effekten“ wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“, insbesondere bei Best Supportive Care, in diesem Ausmaß nicht zu</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwartet gewesen (14). Die inzwischen mittels gematchter Patientenpopulationen generierten Vergleichsdaten zwischen TRK-Inhibitoren und Standardtherapien zeigen alle eindeutig in die Richtung, dass eine spezifische, auf den genetischen Tumortreiber gerichtete Therapie effektiver ist, wobei diese Therapien nicht die Therapieoption „Best supportive Care“ enthielten (4, 6-10). Es liegt auf der Hand, dass bei Einschluss von Best Supportive Care diese Vergleiche noch deutlicher zugunsten der spezifischen TRK-Inhibitortherapie ausfallen würden, zumal das Vorliegen einer NTRK-Genfusion ohnehin schon prognostisch ungünstig ist (15-21). Somit ist nicht von einer systematischen Verzerrung der Wirksamkeitsergebnisse durch eine günstigere Prognose bei soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion auszugehen. Die in den klinischen Studien von Larotrectinib und Entrectinib gezeigte außergewöhnlich positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wäre bei Anwendung „nicht zufriedenstellender Therapieoptionen“ in diesem Ausmaß somit nicht zu erwarten gewesen.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von BAYER sollte die derzeitig verfügbare Evidenz im besonderen Fall von Repotrectinib als bestverfügbare Evidenz herangezogen werden.	Der pharmazeutische Unternehmer hat ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.
	Generelle Anmerkung zu Fragestellung A von Repotrectinib: Bei Patienten mit einer NTRK-Genfusion, die bisher noch nicht mit entweder Larotrectinib oder Entrectinib behandelt wurden, ist eine Therapie mit Repotrectinib aus Sicht von BAYER nicht sinnvoll. Dies liegt in der Entwicklung von Resistzenzen gegenüber den beiden Erstlinien-TRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib begründet (22-33). Während es nunmehr mit der TRK-Inhibitor-vorbehandelten Kohorte aus der TRIDENT-1-Studie gute Daten gibt, dass mit Repotrectinib die erworbenen Resistzenzen, die unter Larotrectinib und/oder Entrectinib entstanden sind, überwunden werden können, gibt es umgekehrt keine Daten, die die Wirksamkeit von entweder Larotrectinib oder Entrectinib bei Resistenzmutationen, die unter einer Repotrectinib-Therapie aufgetreten sind, belegen.	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher sollte Repotrectinib als Zweitlinientherapie für die Situation des Versagens von Larotrectinib bzw. Entrectinib reserviert sein, also auf das Anwendungsgebiet B beschränkt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Repotrectinib (solide Tumoren mit einer Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase[NTRK]-Genfusion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ; Dossierbewertung 2025 [Available from: <https://doi.org/10.60584/A25-58>].
2. Bayer AG. Fachinformation Vitrakvi 25mg/100mg Kapseln. Juli 2025.
3. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Fachinformation Augtyro 40mg/160mg Hartkapseln, Januar 2025. 2025.
4. Nichetti F, Brambilla M, Duca M, Piccolo A, Miliziano D, Cavalli C, et al. Real-World Outcomes of Molecular Tumor Board Treatment Recommendations. JCO precision oncology. 2025;9(9):e2400387.
5. (G-BA). GB. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vorgang: 2023-B-326-z Entrectinib. Stand: Juni 2024 [online] [Zugriff 13.11.2024]. URL https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7837/2024-08-01_Informationen-zVT_Entrectinib_D-1094.pdf. 2024.
6. Suh K, Kang A, Ko G, Williamson T, Liao N, Sullivan SD. Projecting long-term clinical outcomes with larotrectinib compared with immune checkpoint inhibitors in metastatic nonsmall cell lung cancer and differentiated thyroid cancer. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2024;30(6):581-7.
7. Theik NWY, Muminovic M, Alvarez-Pinzon AM, Shoreibah A, Hussein AM, Raez LE. NTRK Therapy among Different Types of Cancers, Review and Future Perspectives. International journal of molecular sciences. 2024;25(4).
8. Willis C, Au T, Hejazi A, Griswold C, Schabath MB, Thompson J, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of patients with NTRK fusion-positive solid tumors: A multisite cohort study at US academic cancer centers. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2024;30(7):672-83.
9. Brose MS, Westphalen CB, Pan X, Bernard-Gauthier V, Kurtinecz M, Guo H, et al. Larotrectinib Compared With Real-World Non-Tropomyosin Receptor Kinase Inhibitor Therapies in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer. JCO precision oncology. 2025;9(9):e2400500.
10. Orbach D, Carton M, Khadir SK, Feuilly M, Kurtinecz M, Phil D, et al. Therapeutic benefit of larotrectinib over the historical standard of care in patients with locally advanced or metastatic infantile fibrosarcoma (EPI VITRAKVI study). ESMO open. 2024;9(5):103006.
11. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Repotrectinib (Augtyro) - Modul 4A 2025 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8710/2025_04_28_Modul4A_Repotrectinib.pdf].
12. Mascarenhas L ea. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with primary CNS and non-primary CNS TRK fusion tumors Annual Congress of the International Society of Pediatric Oncology; 20.09.2024; Honolulu2024.
13. Westphalen CB, Boscolo Bielo L, Aftimos P, Beltran H, Benary M, Chakravarty D, et al. ESMO Precision Oncology Working Group recommendations on the structure and quality indicators for molecular tumour boards in clinical practice. Ann Oncol. 2025;36(6):614-25.

14. Laetsch TW. Improving outcomes in pediatric NTRK gene fusion-positive solid tumors: importance of genomic testing and targeted therapy with the TRK inhibitor larotrectinib. Clinical advances in hematology & oncology : H&O. 2024;22 Suppl 3(4):1-11.
15. Santi I, Vellekoop H, M MV, S AH, Dinjens WNM, Mölken MR. Estimating the Prognostic Value of the NTRK Fusion Biomarker for Comparative Effectiveness Research in The Netherlands. Mol Diagn Ther. 2024;28(3):319-28.
16. Antunes LCM, Cartell A, de Farias CB, Bakos RM, Roesler R, Schwartsmann G. Tropomyosin-Related Kinase Receptor and Neurotrophin Expression in Cutaneous Melanoma Is Associated with a Poor Prognosis and Decreased Survival. Oncology. 2019;97(1):26-37.
17. Bridgewater J, Jiao X, Parimi M, Flach C, Stratford J, Kamburov A, et al. Prognosis and oncogenomic profiling of patients with tropomyosin receptor kinase fusion cancer in the 100,000 genomes project. Cancer Treatment and Research Communications. 2022;33:100623.
18. Iniguez-Ariza NM, Bible KC, Morris JC, Chintakuntlawar AV, Shridhar V, Smallridge RC, et al. NTRK1-3 point mutations in poor prognosis thyroid cancers. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):6087-.
19. Leepisuth P, Watcharadetwittaya S, Sa-Ngiamwibool P. Tropomyosin receptor kinase protein expression in Thai cholangiocarcinoma: Clinicopathological correlation, expression pattern, and prognosis. Annals of diagnostic pathology. 2022;60:151996.
20. Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. NTRK Fusion Genes in Thyroid Carcinomas: Clinicopathological Characteristics and Their Impacts on Prognosis. Cancers. 2021;13(8).
21. Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, Italiano A, Vassal G, Paracha N, et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCO precision oncology. 2023;7:e2200651.
22. Harada G, Drilon A. TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults. Cancer Genet. 2022;264-265:33-9.
23. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2021;161:108-13.
24. Roa P, Foglizzo V, Harada G, Repetto M, Kulick A, de Stanchina E, et al. Zurletrectinib is a next-generation TRK inhibitor with strong intracranial activity against NTRK fusion-positive tumours with on-target resistance to first-generation agents. British journal of cancer. 2024;131(3):601-10.
25. Cocco E, Schram AM, Kulick A, Misale S, Won HH, Yaeger R, et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. Nature medicine. 2019;25(9):1422-7.
26. Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. Frontiers in oncology. 2022;12:864666.
27. MacFarland SP, Naraparaju K, Iyer R, Guan P, Kolla V, Hu Y, et al. Mechanisms of Entrectinib Resistance in a Neuroblastoma Xenograft Model. Molecular cancer therapeutics. 2020;19(3):920-6.

28. Okimoto RA, Bivona TG. Tracking Down Response and Resistance to TRK Inhibitors. *Cancer discovery*. 2016;6(1):14-6.
29. Parrish AG, Szulzewsky F. TRKing down drug resistance in NTRK fusion-positive cancers(†). *The Journal of pathology*. 2024;264(2):129-31.
30. Russo M, Misale S, Wei G, Siravegna G, Crisafulli G, Lazzari L, et al. Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer. *Cancer discovery*. 2016;6(1):36-44.
31. Schmid S, Russell ZR, Yamashita AS, West ME, Parrish AG, Walker J, et al. ERK signaling promotes resistance to TRK kinase inhibition in NTRK fusion-driven glioma mouse models. *bioRxiv*. 2024.
32. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(12):735-48.
33. Xiang S, Lu X. Selective type II TRK inhibitors overcome xDFG mutation mediated acquired resistance to the second-generation inhibitors selitrectinib and repotrectinib. *Acta pharmaceutica Sinica B*. 2024;14(2):517-32.

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib (Augtyro)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Repotrectinib (Augtyro) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Repotrectinib wird unter anderem als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren angewendet. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, (A) die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, sowie (B) die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (A) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Larotrectinib, Entrectinib oder BSC fest. Für (B) wird BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das IQWiG sieht in beiden Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Repotrectinib NTRK+
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Repotrectinib (Augtyro®) ist das dritte Verfahren bei soliden Tumoren mit <i>NTRK</i>-Genfusion. Repotrectinib ist zugelassen für die Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenen soliden Tumoren bei Pat. ab 12 Jahren, die zuvor einen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben, oder die bisher keinen <i>NTRK</i>-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf <i>NTRK</i> abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Entrectinib Larotrectinib Best Supportive Care </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nach Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Best Supportive Care </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. nach Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor entspricht nicht vollständig den aktuellen Empfehlungen. Nach einer gezielten Therapie von <i>NTRK</i>-Genfusionen stehen ggf. weitere Optionen in Abhängigkeit vom Nachweis biologischer Parameter sowie nicht molekular stratifizierte Therapieoptionen zur Verfügung. 	Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Entrectinib Larotrectinib Best Supportive Care 	nicht belegt	-	nicht belegt	-	nach Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Best Supportive Care 	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
Subgruppen			G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																		
	ZVT	Zusatznutzen		Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
keine Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Entrectinib Larotrectinib Best Supportive Care 	nicht belegt	-	nicht belegt	-																			
nach Vortherapie mit einem NRTK-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Best Supportive Care 	nicht belegt	-	nicht belegt	-																			

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Repotrectinib ist TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Phase II-Studie. Repotrectinib führte bei nicht vorbehandelten Pat. zu einer Remissionsrate bei 60,0%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 30,3 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 55,5 Monaten. Die Ansprechrate bei Pat. mit ZNS-Metastasen lag bei 66,7%. Die Abbruchrate aufgrund von schweren unerwünschten Ereignissen lag bei 14,0% bei nicht-vorbehandelten und bei 6% bei vorbehandelten Pat. Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. <p>Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI bei fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit Nachweis einer NTRK-Genfusion. Die dokumentierte Wirksamkeit nach Vortherapie mit einem NTRK-Inhibitor etabliert Repotrectinib als neuartige zielgerichtete Therapiestrategie in dieser Situation. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI Entrectinib oder Larotrectinib ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die NTRK-Genfamilie umfasst <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> und <i>NTRK3</i>, die für die Rezeptoren TRK-A, TRK-B und TRK-C kodieren. Diese Rezeptoren verfügen über extrazelluläre Ligandenbindungs-, Transmembran- und intrazelluläre Kinasedomänen. Die Liganden-Rezeptor-Bindung aktiviert eine Signalkaskade, die u. a. für Zellproliferation und -differenzierung unerlässlich ist.</p> <p>3. Stand des Wissens</p> <p><i>NTRK</i>-Fusionen entstehen durch chromosomale Gen-Umlagerungen zwischen der C-terminalen Domäne von <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> oder <i>NTRK3</i> und der 5'-Region eines Partnergens. Bisher wurden >25 Fusionspartner identifiziert. Die Gen-Umlagerungen führen zu einer unkontrollierten, ligandenunabhängigen Aktivierung des TRK-Signalwegs. Insgesamt sind <i>NTRK</i>-Fusionen selten und treten bei unterschiedlichen Malignomen</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>auf https://PMC11475940/ - B13-cancers-16-03395 In einer größeren Studie an 25.792 Patientenproben lag die Prävalenz bei 1,6% [1]. Die Nachweisrate sank auf 0,2%, wenn die Analyse alle 168.423 Proben aus der Project GENIE-Datenbank umfasste und nicht auf Proben beschränkt war, die auf strukturelle Varianten untersucht worden waren. Bei einigen seltenen Krebsarten liegt die Häufigkeit viel höher, mit spezifischen NTRK-Fusionen [2]. Beispielhaft ist das sekretorische Mammakarzinom mit einer Prävalenzrate von über 95 %.</p> <p>Bisher zugelassen bei Nachweis von NTRK-Genfusionen wurden die TKI Entrectinib und Larotrectinib mit Remissionsraten von >60%. Die Remissionen sind nachhaltig. Repotrectinib ist ein hochpotenter ROS1- und NTRK-TKI. Als Typ I TKI konkurriert Repotrectinib mit Adenosintriphosphat (ATP) an der ATP-Bindungsstelle der aktivierte Kinase und hemmt die Phosphorylierung von Tyrosinresten.</p> <p>Ergebnisse der Zulassungsstudie von Repotrectinib beim Nachweis von NTRK-Genfusionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Repotrectinib bei soliden Tumoren mit Nachweis von NTRK-Genfusionen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRIDENT-1 [3], Dossier</td> <td>TKI-naiv</td> <td>-</td> <td>Repotrectinib</td> <td>57</td> <td>60,0</td> <td>30,3</td> <td>55,5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TKI-vorbehandelt</td> <td>-</td> <td>Repotrectinib</td> <td>83</td> <td>48,5</td> <td>7,4</td> <td>18,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p>	Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	TRIDENT-1 [3], Dossier	TKI-naiv	-	Repotrectinib	57	60,0	30,3	55,5		TKI-vorbehandelt	-	Repotrectinib	83	48,5	7,4	18,5	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>	
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																			
TRIDENT-1 [3], Dossier	TKI-naiv	-	Repotrectinib	57	60,0	30,3	55,5																			
	TKI-vorbehandelt	-	Repotrectinib	83	48,5	7,4	18,5																			

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Repotrectinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie nach Vortherapie mit NTRK-Inhibitoren entspricht nicht vollständig den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Standard nach Einsatz eines gezielt wirksamen TKI ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Nach einer gezielten Therapie von NTRK-Genfusionen stehen neben Best Supportive Care ggf. weitere Optionen in Abhängigkeit vom Nachweis biologischer Parameter sowie nicht molekular stratifizierte Therapieoptionen zur Verfügung.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie TRIDENT-1, eine offene, multizentrische Basket-Studie. Der letzte Datenschnitt für das Dossier erfolgte im Oktober 2023, ein weiterer Datenschnitt war für den September 2024 geplant.</p> <p>Das Spektrum der eingeschlossenen Malignome war sehr vielfältig und umfasste (in absteigender Häufigkeit): NSCLC, Schilddrüsenkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Weichgewebssarkom, kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Karzinome im Kopf- und Halsbereich, Cholangiokarzinom, Ösophaguskarzinom, Glioblastom, Pankreaskarzinom, Peripherer Nervenscheiden-tumor, Prostatakarzinom, Zervixkarzinom, Mukoepidermoidkarzinom, Neuroendokriner Tumor, CUP und Zervixkarzinom.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis einer NTRK-Genfusion. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 55,6 Monaten für TKI-naive und bei 18,6 Monaten für TKI-vorbehandelte Pat.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ein weiterer, sekundärer Studienendpunkt. Der Median lag bei TKI-naiven Pat. bei 30,3 Monaten, bei vorbehandelten Pat. bei 7,4 Monaten.</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Basket-Studie. Die Ansprechraten lag bei den TKI-naiven Pat. bei 60,0%. Die intrakranielle Ansprechraten lag bei den TKI-naiven Pat. bei 66,7%.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitszustand blieben unter Repotrectinib in der Studie TRIDENT-1 sowohl bei den TKI-naiven als auch bei den vorbehandelten Patienten insgesamt stabil.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Repotrectinib entspricht im Wesentlichen der Substanzklasse. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 61,4% für TKI-naive und bei 54,2% bei TKI-vorbehandelten Pat.</p> <p>Die Therapieabbruchrate lag bei 14,0% bei TKI-naiven und bei 6,0% bei TKI-vorbehandelten Pat.</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entsprach den Daten bei Pat. mit ROS1 positivem NSCLC.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG konzentriert sich auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT und fasst zusammen, dass für die vorliegenden Fragestellungen der Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Repotrectinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Repotrectinib wird in dieser Indikation als Monotherapie, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Im vorliegenden Beschluss erfolgt keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	<p>6. Diskussion</p> <p>Voraussetzung für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist der Nachweis einer <i>NTRK</i>-Genfusion. Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik integriert sein. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften hatten Anfang 2019 in einem Positionspapier die verschiedenen Schritte eines integrativen Ansatzes molekularer Diagnostik beschrieben und Anfang 2020 auf das Vorgehen in Bezug auf <i>NTRK</i>-Genfusionen angepasst [4, 5]. Inzwischen wurden auch die gesetzlichen Rahmenbedingungen geschaffen.</p> <p><i>NTRK</i>-Genfusionen sind selten. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen fehlt entsprechend bisher ein Vergleich der Wirksamkeit von Repotrectinib unter Berücksichtigung von weiteren, prognostischen Parametern wie spezifische <i>NTRK</i>-Genfusionen, Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen, Histologie und weitere genetische Aberrationen.</p> <p>Repotrectinib ist ein weiterer, hochwirksamer TKI bei fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit Nachweis einer <i>NTRK</i>-Genfusion. Die Wirksamkeit von Repotrectinib nach vorherigem Einsatz von <i>NTRK</i>-Inhibitoren dokumentiert einen neuen Therapiemechanismus, der für diese Patientinnen und Patienten eine neue zielgerichtete Therapieoption eröffnet. Eine belastbare Quantifizierung des</p>	Der pharmazeutische Unternehmer hat ausschließlich Ergebnisse der einarmigen Studie TRIDENT-1 (Phase 2) vorgelegt. Diese Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens sowohl für Patientenpopulation a) als auch für Patientenpopulation b) nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen von Repotrectinib für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine neurotrope Tyrosinrezeptorkinase (<i>NTRK</i>)-Genfusion aufweisen und die zuvor keinen <i>NTRK</i> -Inhibitor erhalten haben und Therapieoptionen, die nicht auf <i>NTRK</i> abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist daher nicht belegt. Auch für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzens gegenüber den bereits zugelassenen TKI ist aufgrund fehlender direkter Vergleiche nicht möglich.	eine neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion aufweisen und die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L, Wahida A, Subbiah V. Tumor-agnostic precision medicine from the AACR GENIE database: clinical implications. Clin Cancer Res 2023;29:2753-2760. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0090](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0090)
2. [Präzisionsonkologie — Onkopedia](#)
3. Ventelou L, Vignot S: Repotrectinib in advanced cancers with NTRK fusion after progression or not on a first TRK inhibitor. Bull Cancer _S0007-4551(25)00231-0. DOI: [10.1016/j.bulcan.2025.03.008](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2025.03.008)
4. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten), und DKG (Krebsgesellschaft).
<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>
5. Gouda MA, Thein KZ, Hong DS: Tissue-Agnostic Targeting of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Fusions: Current Approvals and Future Directions. Cancers 16:3395, 2024. DOI: [10.3390/cancers16193395](https://doi.org/10.3390/cancers16193395)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Repotrectinib (D-1198)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2025

von 12:15 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Kähm
Frau Dr. Wiesner
Frau Land
Herr Dr. Bluhmki

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Professor Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Wohlfahrt
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Caruso
Herr Dr. Strauss

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Repotrectinib im Anwendungsgebiet solide Tumoren mit NTRK-Genfusion.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pU Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH und Bayer Vital GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Kähm, Frau Dr. Wiesner, Frau Land und Herr Dr. Bluhmki, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger – er ist nicht anwesend –, für Daiichi Sankyo Deutschland Herr Dr. Wohlfahrt und Herr Dr. Schneider, für Bayer Vital Frau Dr. Caruso und Herr Dr. Strauss sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Machen Sie das wieder, Frau Land?

Frau Land (BMS): Das mache ich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Land (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Wir schätzen die Möglichkeit, nun zur Nutzenbewertung von Repotrectinib bei NTRK-Fusionen in den fachlichen Dialog zu treten. Zu Beginn möchte ich gerne noch einmal das Team vorstellen: Die Dossiererstellung wurde von Katharina Kähm geleitet, unterstützt von Tobias Bluhmki aus der Biostatistik sowie Miriam Wiesner aus der Medizinischen Abteilung. Mein Name ist Lena Land, ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Onkologie.

Repotrectinib ist indiziert für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion, einer sehr seltenen genetischen Mutation, die mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf einhergeht. Das Anwendungsgebiet umfasst ein tumoragnostisches Spektrum seltener und heterogener Tumoren, die häufig mit einer schlechten Prognose verbunden sind. Patientinnen und Patienten mit dieser Mutation haben im Vergleich zu Betroffenen ohne NTRK-Genfusion ein um 50 Prozent erhöhtes Sterberisiko innerhalb von 10 Jahren.

Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen bieten oft nur begrenzten Nutzen, insbesondere bei Rezidiven, nach TKI-Versagen, durch Resistenzbildung oder beim Auftreten von Hirnmetastasen, die eine zentrale therapeutische Herausforderung darstellen. Für TKI-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit anderen soliden Tumoren als NSCLC gibt es zudem praktisch keine therapeutisch wirksamen Optionen mehr.

Wir sprechen hier über eine äußerst kleine, hochvulnerable Patientenpopulation mit sehr begrenzten Therapieoptionen. Eine solche Versorgungssituation kennen wir typischerweise von Orphan-Arzneimitteln. Formal konnten wir hier keinen Zusatznutzen ableiten. Bewertungen solcher seltener molekular alterierter Indikationen sind im aktuellen Bewertungsrahmen nicht adäquat abzubilden. Eine einheitliche und vergleichende Bewertung

ist insbesondere durch das tumoragnostische Therapiefeld der heterogenen Tumorentitäten mit NTRK-Genfusion erheblichen Herausforderungen unterworfen.

Die Ergebnisse der einarmigen Multikohortenstudie TRIDENT-1 bilden somit die bestverfügbare klinisch relevante Evidenz und zeigen eine konsistente entitätsübergreifende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Repotrectinib. Wesentliche klinische Vorteile zeigen sich in einem langanhaltenden tiefen Ansprechen sowie einem bedeutsamen progressionsfreien und Gesamtüberleben. Darüber hinaus stabilisiert oder verbessert Repotrectinib im Behandlungsverlauf patientenberichtete zentrale Symptome wie Fatigue, Appetitverlust und Schmerzen und erhält die Lebensqualität. Repotrectinib reduziert zudem das Risiko therapiebedingter Resistenzmutationen und weist ein bedeutsames intrakranielles Wirksamkeitsprofil auf.

Angesichts der komplexen Bewertung halten wir es für wichtig, die Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kritisch im Hinblick auf die klinische Realität und die aktuellen Leitlinien zu diskutieren. Für Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusionen, die bislang keine zielgerichtete TKI-Therapie erhalten haben, sehen wir ausschließlich andere zugelassene NTRK-Inhibitoren, Larotrectinib und Entrectinib, als zweckmäßige und klinisch etablierte Vergleichstherapien an.

Diese Position ergibt sich klar aus der Indikation, dass nicht auf NTRK abzielende Behandlungsoptionen entweder bereits ausgeschöpft sind oder nur einen begrenzten klinischen Nutzen bieten. Die NTRK-Inhibitoren bieten im Gegensatz zu Best-Supportive-Care einen Nutzen und sind daher zu bevorzugen. Best-Supportive-Care wird daher von BMS nicht als geeignete Vergleichstherapie angesehen. Diese Einschätzung findet sich auch in aktuellen Leitlinien sowie in den Stellungnahmen der Fachgesellschaft im Rahmen der G-BA-Beratung.

Bei TKI-vorbehandelten Patientinnen und Patienten halten wir eine differenzierte Betrachtung für notwendig. Für NSCLC liegen klare Empfehlungen für eine Folgetherapie nach Versagen eines NTRK-Inhibitors vor. Best-Supportive-Care kann nur in anderen Tumorentitäten, in denen keine Folgetherapien zur Verfügung stehen, als angemessene Vergleichstherapie betrachtet werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass Repotrectinib einen hohen medizinischen Bedarf in einer seltenen heterogenen Patientengruppe mit solidem Tumor mit NTRK-Genfusion adressiert. Dies gilt insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Hirnmetastasen oder Resistenzmutationen. Repotrectinib erweitert die sehr begrenzten therapeutischen Optionen für TKI-naive Patientinnen und Patienten. Für TKI-Vorbehandelte steht nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung.

Wir freuen uns nun auf den weiteren konstruktiven fachlichen Austausch und danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung. – Ich frage als erstes Herrn Professor Wörmann: Herr Professor Wörmann, wie sehen Sie – Frau Land hat gerade die Problematik der zVT angesprochen – den Stellenwert von Repotrectinib bei NTRK-naiven und bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten und hier – ich greife das auf – insbesondere im Verhältnis zu Larotrectinib und Entrectinib. Das wäre für den Einstieg gut, um in die Diskussion zu kommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne einmal. Ich bin im Moment wohl der einzige Experte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Herrn Griesinger auch nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es findet gleichzeitig die World Conference on Lung Cancer statt. Alle drei sind dort, und es kann sein, dass sich es sich gerade mit einer Sitzung überschneidet. Wir haben dieses Verfahren auch mit den Pädiatern diskutiert, weil es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die jünger sind und dann eingeschlossen werden.

Das Hauptproblem für uns ist, dass es ein extrem heterogenes Patientenkollektiv ist. Es gibt Erkrankungen, wie zum Beispiel das sekretorische Speicheldrüsengangkarzinom. Da gibt es eine bestimmte Genmutation, die haben über 95 Prozent der Patienten. Das ist fast pathognomonisch, um diese Diagnose zu stellen und die Histologie bei den Pathologen damit zu untermauern. Dann gibt es andere Erkrankungen, die in sich mit einer Seltenheit dieser NTRK-Fusion auftreten, zum Beispiel das Mammakarzinom. Aber es gibt auch bestimmte Genfusionen, die beim Mammakarzinom auftauchen. Dadurch haben wir in unserer Leitlinie, glaube ich, 25 verschiedene Entitäten aufgeführt, die NTRK-Mutationen haben können.

Daraus hat sich unsere Stellungnahme abgeleitet. Wir denken, dass es für die Erstlinientherapie korrekt wäre, dieses mit Larotrectinib und Entrectinib zu vergleichen. Idealerweise hätten wir dafür eine randomisierte Studie, um unter anderem auch die Diskussion von eben aufzugreifen. Wenn sich bestätigt, dass es eine besonders hohe ZNS-Wirksamkeit hat, dann wäre es eine Überlegenheit. Das müsste man aber in einer randomisierten Studie zeigen.

Das zweite Problem, das hier nicht gelöst ist, ist: Wir haben bisher nichts für die Zweitlinientherapie. Hier müssen wir explizit sagen – das haben wir in der Stellungnahme gesagt –, da ist Best-Supportive-Care nicht angemessen. Es gibt Erkrankungen, bei denen das angemessen ist, aber bei der Mehrzahl, zum Beispiel beim Mammakarzinom, ist es nicht angemessen. Dort haben wir Verläufe, bei denen das Krankheitsbild über Jahre langsam fortschreitet. Inzwischen haben wir multiple andere Optionen, die wir dort einsetzen können, und da würden wir uns nicht auf Best-Supportive-Care stützen. Da wäre der NTRK-Inhibitor dann nicht mehr das dominierende genetische oder biologische Merkmal. Wir würden uns an anderen orientieren, zum Beispiel, ob es Hormonrezeptor-positiv oder eine andere Entität oder PD-L1-Expression gibt. Das heißt, das wäre sehr patientenindividuell.

Unsere Zusammenfassung ist: Das Krankheitsbild ist sehr heterogen. Wir hätten uns auch im Dossier vorstellen können, dass man einmal die Remissionsraten der verschiedenen Entitäten aufschlüsselt. Dann wäre wahrscheinlich herausgekommen, dass die Ansprechraten zwischen 40 und 95 Prozent liegen. Das macht es schwierig, einen allgemeinen generischen Vergleich zu nehmen. Dann wäre im Moment Larotrectinib oder Entrectinib der angemessene Vergleich. In der Zweitlinientherapie, also nach TKI, ist Best-Supportive-Care heute nicht mehr ausreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich sehe auch keinen weiteren Experten. Dann frage ich in die Runde: Wer hat Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Wir haben für diese Teilpopulation A neben Larotrectinib und Entrectinib das BSC bestimmt. Halten Sie in diesem Teilanwendungsgebiet BSC im Einzelfall noch für eine sinnvolle Behandlungsalternative bzw. – das ergibt sich auch daraus – gibt es Patienten, die für Repotrectinib infrage kommen, aber nicht für Larotrectinib und Entrectinib?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zweimal nein. Ich glaube, es gibt so gut wie keine Patientin, keinen Patienten mehr, dem wir einen NTRK-Inhibitor nicht zumuten würden, außer es wäre wirklich eine End-of-Life-Situation. Da muss ich aber kritisch sagen, dann würde ich keine NTRK-Bestimmung beauftragen. Wenn es sowieso nicht therapiesteuernd ist, dann kann man sich das Geld und den Aufwand sparen und kommt nur in ein falsches Fahrwasser.

Die zweite Frage: Nein. Auch noch einmal nein, wenn ich es so beantworten darf. Muss ich es ganz ausführen? – Ich kann es noch einmal ausführen. Aber ich glaube, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht sehen, dass speziell eines von denen zu bevorzugen wäre, wenn das in die Richtung geht, weil wir es nicht gut genug beurteilen können. Ich glaube, wir könnten den Hinweis haben, vorsichtig, dass die ZNS-Gängigkeit vielleicht höher ist. Aber mangels

Beweises, glaube ich, würden wir uns in einer Leitlinie nicht aus dem Fenster hängen. Ich glaube, wir würden immer eine Oder-Funktion und keine Präferenz einbauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank. Das war klar und eindeutig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke vom GKV-SV, bitte.

Frau Wernecke: Meine Frage ging in eine ähnliche Richtung. Wie würde man in der Praxis entscheiden, was ich einsetze, Larotrectinib, Entrectinib oder Repotrectinib? Aber ich nehme mit, dass das schwierig ist, dass es keine konkreten Kriterien gibt. Oder gibt es vielleicht noch bei den einzelnen Tumoren, also welcher Primärtumor auftritt, Hinweise, was zum Beispiel besser anspricht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt kann ich mich beliebt machen. Selbstverständlich gilt dann das Wirtschaftlichkeitsgebot. Das heißt, Sie geben vor, was wir machen sollen. Aber da es keine großen Studien für eine dieser zugelassenen Substanzen mit einer eigenen großen Studie zum Beispiel wie beim Speicheldrüsenkarzinom gibt, wo einer von denen eindeutig im Vorteil wäre, fehlen uns die Daten, um so eine Guidance an die Hand zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wernecke, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Wernecke: Ja, ich möchte kurz nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Wernecke: Wie entscheidet man in der Praxis? Ich meine, man kann in der Situation nach einer TKI-Vorbehandlung, jetzt den zweiten TKI noch therapieren. Würde man dann bezüglich der Reihenfolge, welchen TKI wähle ich als erstes, als zweites, noch irgendwelche Unterscheidungen machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist im Moment einfach. Wenn wir jetzt nach einem TKI einen Progress haben, würden wir Repotrectinib empfehlen, weil wir dafür im Moment die besseren Daten am größeren Kollektiv spezifisch für diese Situation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wernecke, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Wernecke: Danke, beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, bitte

Herr Dr. Jantschak: Mich interessiert noch ein spezifischer Aspekt zu der Teilpopulation B – die Frage möchte ich gern an Herrn Wörmann richten – bei den Patienten, die mit NTRK-Inhibitoren vorbehandelt sind. Larotrectinib und Entrectinib haben eine recht eingeschränkte Zulassung, wenn die Alternative mit einer Zunahme an Morbidität einhergeht bzw. wenn andere Optionen nicht zielführend sind. Ich frage mich, wenn quasi die Patienten nach einem NTRK-Inhibitor weiter therapiert werden sollen, warum sich danach wieder zahlreiche weitere Therapieoptionen eröffnen. Sie haben das Beispiel Brustkrebs angesprochen. Verbessert sich der Zustand eines Patienten unter dem NTRK-Inhibitor deutlich? Oder ist das auch eher im Sinne einer Stabilisierung der Erkrankung in der Praxis zu werten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das unter anderem mit den Pädiatern diskutiert. Der Punkt hier ist: Wir haben ein Rezidiv und eine Ansprechraten von 50 Prozent. Das ist relativ hoch. Das passt eher in das TKI-Muster und eher nicht in die Richtung, die Sie andeuten, wie

beim Immuncheckpoint-Inhibitor, bei dem wir eine Stabilisierung haben oder bei anderen ähnlich immunologisch wirksamen Medikamenten. Hier ist schon eine Remission zu erwarten, und es ist eine hohe Rate für ein Rezidiv, die hier geliefert wurde. Das heißt, das spricht eindeutig dafür, es einzusetzen, auch bei Patienten mit Symptomatik, die unter einem Erstlinien-TKI einen Progress haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme mit, dass sich die Patienten nach einer Therapie von Larotrectinib und Entrectinib so weit in ihrem Zustand verbessert haben können, dass sich, ich sage einmal, in unserer abstrakten Welt ohne Repotrectinib weitere Therapieoptionen eröffnen würden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Dr. Jantschak: Okay. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Frau Land, wenn Sie möchten, dürfen Sie kurz resümieren, dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Land (BMS): Ja, ich möchte. – Vielen Dank. Wir bedanken uns für die gute Diskussion und die Besprechung relevanter Themen, die ich kurz noch einmal zusammenfasse: Wir haben über die Definition der zVT gesprochen. Ich denke, die Äußerungen waren hier sehr klar und eindeutig, und wir möchten noch einmal um eine Überprüfung bitten. Best-Supportive-Care ist keine adäquate Therapieoption für TKI-naive Patientinnen und Patienten. Für diese gibt es zwei zielgerichtete TKI-Therapien, die NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib. Ebenso ist Best-Supportive-Care keine adäquate Therapieoption für TKI-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit bestimmten Tumorentitäten wie unter anderem Mammakarzinom oder NSCLC. Auch für diese gibt es klare Therapieempfehlungen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass der hohe medizinische Bedarf, insbesondere bei therapeutisch herausfordernden Situationen wie Hirnmastmetastasen oder Resistzenzen, durch Repotrectinib adressiert wird, indem die Therapieoptionen für TKI-naive Patientinnen und Patienten erweitert werden und indem für vorbehandelte Patientinnen und Patienten nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung steht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, an Sie und Ihr Team. Danke schön, Herr Professor Wörmann. Wir sehen uns bei der nächsten Anhörung wieder. Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Ich kann diese Anhörung beenden, und wir machen um 13:30 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-296-z Repotrectinib

Stand: Januar 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Entrectinib

[zur Behandlung von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Chirurgische Resektion
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Entrectinib (Beschlüsse vom 18.02.2021 und 06.02.2025) - Larotrectinib (Beschluss vom 02.04.2020)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Repotrectinib L01EX28 Augtyro	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Repotrectinib ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren indiziert,</p> <ul style="list-style-type: none"> - die zuvor einen NTRK-Inhibitor erhalten haben oder - die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und bei denen Therapieoptionen, die nicht auf NTRK abzielen, einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind
Entrectinib L01EX14 Rozlytrek	<p>Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion</p> <p>Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Larotrectinib L01EX12 Vitrakvi	<p>VITRAKVI als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-296z (Repotrectinib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 20. Dezember 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	39
Referenzen	44

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AE	Adverse event
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC	Anaplastic thyroid cancer
BTC	Biliary tract cancer
CCA	Cholangiocarcinoma
CRS	Colorectal cancers
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DOR	Duration of response
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GB	Glioblastom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEINO	Spanish Group of Investigation in Neuro-Oncology
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI/CI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTC	Medullary thyroid cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-generation sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer
NTRK	Neurotropher Tyrosinkinaserezeptor
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechraten

PDTC	Poorly differentiated thyroid cancer
PFS	Progressionsfreies Überleben
PS	Performance status
PTC	Papillary thyroid cancer
RCT	Randomized clinical trial
RET	Rezeptortyrosinkinase
RR	Relatives Risiko
SBA	Small Bowel Adenocarcinoma
SC	Secretory carcinomas
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TKI	Tyrokinase-Inhibitor
TRK	Tropomyosinrezeptorkinasen
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRK-Fusions-positiven Tumoren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen Tumore mit Expression einer neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion, sekretorisches Mammakarzinom, Fibrosarkom, sekretorisches mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom, pigmentierter Spindelzellnävus Reed, pleomorphes Adenom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom, konnatales mesoblastisches Nephrom, Gliom und Mukoepidermoidkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen nach NTRK-Genfusion, Larotrectinib und Entrectinib sowie weiterer Indikationen (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC); Bauchspeicheldrüsenkarzinom und Kolorektalkarzinom).

Die Erstrecherche wurde am 24.02.2023 durchgeführt, die folgenden am 15.01.2024 und 04.12.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2903 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 23 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [5].

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); Deutsche Krebsgesellschaft vertreten durch Ihre Arbeitsgemeinschaften (DKG)

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Zielsetzung/Fragestellung

Ziele der vorliegenden S3-Leitlinie sind:

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentierte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre. Vorgesehen sind zukünftig jedoch jährliche Überprüfungen der Aktualität und Anpassungen bei dringendem Änderungsbedarf.

LoE

- Bei der Ersterstellung Leitlinie (2006-2010) wurde für die Graduierung der Evidenz das in der folgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2001 verwendet. Die in den Empfehlungen aus 2010 aufgeführten Level of Evidence beziehen sich auf dieses Schema.

GoR

- Bei den im Rahmen der Aktualisierung 2013-2018 konsentierten Empfehlungen kamen die in Tabelle 6 aufgeführten, in den OL-Leitlinien etablierten, Empfehlungsstärken zur Anwendung. Diese spiegeln sich auch in den Formulierungen der Empfehlungen wider. Erläuterungen zur Festlegung der Empfehlungsstärken können dem Leitlinienreport entnommen werden

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen ab 2018

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 7: Kategorien der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimberechtigten

8.6.8 Systemtherapie bei Patienten mit NTRK-Fusion

8.139	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit nachgewiesener NTRK 1-3 Fusion soll eine Therapie mit Larotrectinib oder Entrectinib angeboten werden.	
Level of Evidence 3b	[1175]	
	Starker Konsens	

8.140	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokaltherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine regelmäßige Bildgebung des ZNS, auch bei asymptomatischen Patienten, alle 3-9 Monate erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Genfusionen, die die NTRK (neurotropher Tyrosinkinaserezzeptor) 1-3 Gene betreffen und zur Aktivierung der Tropomyosinrezeptorkinasen 1-3 (TRK 1-3,) führen, finden sich in einer Vielzahl von Krebskrankungen. Beim fortgeschrittenen NSCLC liegt die Häufigkeit unter 1% (REF). Die TRK-Inhibitoren der 1. Generation Larotrectinib und Entrectinib sind tumoragnostisch für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore mit NTRK-Fusionen, die nicht reseziert werden können und für die keine bessere Behandlung zur Verfügung steht, zugelassen.

Der Zulassung von Larotrectinib lag die integrierte Auswertung von 3 frühen Studien (Phase I,II) zugrunde, in die insgesamt 55 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit einem breiten Spektrum an fortgeschrittenen,

zumeist rezidivierten soliden Tumoren und NTRK1-3 Genfusionen eingeschlossen wurden [1198]. Die Ansprechrate betrug 75% (95% CI 61-85). Die PFS-Rate nach 12 Mon. betrug 67% (95%CI 58-76), das Gesamtüberleben nach 12 Mon. 88% (95% CI 83-94). Die Verträglichkeit war augezeichnet, nur wenige Grad 3,4 Toxizitäten wurden beobachtet. Erhöhte Leberwerte, Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Symptome und Gewichtszunahme waren die häufigsten Nebenwirkungen. Ein spätere Subgruppenanalyse von Lungenkarzinompatienten (14, davon 7 mit ZNS-Metastasen) ergab eine ORR von 71% (95% CI 42-92) in allen Patienten und von 57% (95% CI 18-90) in den Patienten mit ZNS-Metastasen [1199].

Der Zulassung von Entrectinib lag ebenfalls die integrierte Auswertung von 3 Phase I-II Studien zugrunde [1200], in denen Entrectinib bei erwachsenen Patienten mit einer Vielzahl von Tumorerkrankungen evaluiert wurde. Bei 54 Patienten betrug die ORR 57% (95% CI 43-71), die Dauer des Ansprechens 10.1 Mon. (95% CI 7 – n.r.). Das Sicherheitsprofil war dem des Larotrectinib vergleichbar (s.o.). Die Subgruppenanalyse beim NSCLC (10 Pat.) ergab eine ORR von 70% (95% CI 34.8 – 93), beim intrakraniellen Ansprechen vom 67%. Das med. PFS betrug 14.9 Mon [1201].

Referenzen

- 1198. Drilon A, Laetsch T, Kummar S, DuBois S, Lassen U, Demetri G, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/>
- 1199. Drilon A, Oxnard G, Tan D, Loong H, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selplercatinib in. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846060/>
- 1200. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:271-282

American Society of Clinical Oncology, 2024 [1,21,23].

American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Ontario Health (Cancer Care Ontario)

Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This clinical practice guideline addresses one overarching clinical question with three subquestions: What systemic therapy treatment options should be offered to patients with stage IV NSCLC with driver alterations, depending on the subtype of the patient's cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update 2024 (Aktualisierung GoR)

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit trifft teilweise zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität trifft teilweise zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- The current recommendations were developed by using a systematic review of evidence identified through a targeted electronic literature search of PubMed from June 2018 through December 2021 to identify any trials meeting the inclusion criteria of the 2021 update, published since then, and clinical experience.
- Version 2024.2: Based on routine literature searches (up to August 22, 2024)

LoE/GoR

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process.

Empfehlungen (2022)

What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a <i>NTRK</i> rearrangement and PS 0-2?	Recommendation 14.1: For patients with <i>NTRK</i> fusion previously treated with a <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians may offer standard therapy following the non-driver mutation guideline (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) Recommendation 14.2: For patients with <i>NTRK</i> fusion previously treated lung cancer who have not received an <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians may offer entrectinib or larotrectinib (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)
--	--

Empfehlungen (2024 Version 1 und 2)

Driver Alteration	Recommendation	Evidence Quality	Strength of Recommendation
<i>NTRK</i> rearrangement	2.15. For patients who have not received an <i>NTRK</i> inhibitor, clinicians should offer entrectinib or larotrectinib	Low	Strong
	2.16. If entrectinib or larotrectinib is not available, clinicians may offer standard therapy following the nondriver alteration guideline	Low	Strong



Bible K. C. et al., 2021 [2].

American Thyroid Association

American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of these guidelines is to inform clinicians, patients, and researchers on published evidence relating to the diagnosis and management of Anaplastic thyroid cancer (ATC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität trifft teilweise zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline In-Process and Other Non- Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, and Scopus. Databases were searched from inception to the date of the search (February 15, 2017, initially and updated in May 11, 2020), without restriction of publication date or language

LoE/GoR

- The quality and strength of the authors' recommendations based on the body of evidence were reported using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Group, GRADE workgroup system; a detailed description of the grading scheme has been published elsewhere (6). In this system, recommendations are classified as strong or conditional. Strong recommendations ("we recommend") are those in which the panel is confident that the anticipated desirable effects of following a recommendation clearly outweigh undesirable effects and that the recommendation should be implemented into practice. Conditional recommendations ("we suggest") are those in which the panel concludes that the anticipated desirable effects of following these recommendations probably outweigh undesirable effects, but is not confident about this conclusion and there may be reasonable alternative options for consideration in clinical practice.
- In the GRADE system, there are four categories of quality of evidence: high quality, moderate quality, low quality, and very low quality

RECOMMENDATION 23

In NTRK or RET fusion ATC patients with stage IVC disease, we suggest initiation of a TRK inhibitor (either larotrectinib or entrectinib) or RET inhibitor (either selpercatinib or pralsetinib), preferably in a clinical trial, if available.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Very Low

Hintergrund:

NTRK and RET fusions are rare events found in solid tumors—including in PTC, PDTC, and ATC—and are almost always mutually exclusive of other oncogenic driver mutations. Thus, in a patient without another candidate oncogenic driver, fusion testing should be performed. The TRK inhibitors, larotrectinib and entrectinib, are FDA approved for pediatric and adult patients with NTRK fusion, but not NTRK-mutated, solid tumors. While trials did enroll thyroid cancer patients, specific histologies were not teased out in initial reports. Thus, we recommend that patients who are able to participate in clinical trials with these drugs continue to do so until more data specifically relevant to response and progression-free survival in ATC patients with NTRK fusions are available. If a trial is not available, consideration of commercial use of the drug is recommended if available, with parallel close monitoring for PD. Currently, clinical trials with selective NTRK inhibitors are ongoing (e.g., NCT02576431, NCT02122913, NCT02568267, NCT02650401). Larotrectinib is an inhibitor of TRK 1–3 and was studied in 55 patients with NTRK fusion solid tumors, of whom 5 had thyroid cancer (histologies not specified) (267). All thyroid cancer patients achieved a response (four PR and one CR), but it is unclear whether any of these were ATCs. Entrectinib also inhibits TRK 1–3 but in addition also inhibits the ALK and ROS1 tyrosine kinases, and is also approved for NTRK fusion solid tumors. Five thyroid cancer patient were included in the clinical trial that led to the FDA approval, however, histologies were not specified (268). One of five thyroid cancer patients achieved a PR to therapy. ROS1 fusions, which are exceedingly rare in PTC, are likely also seen in ATC, in very rare instances. A case of a patient with PTC successfully treated with entrectinib has been reported (269). Clinical trials for ROS1 fusion thyroid cancers should be sought, if available. The selective RET inhibitor, selpercatinib, is also now FDA approved as of May 2020 for patients with RET fusion thyroid and lung cancer, as well as for patients with RETmutated MTC. This approval was based on the results of a phase 1/2 trial that enrolled 170 thyroid cancer patients, of whom 19 had RET fusion thyroid cancer (270). Only two ATC patients were enrolled in the trial and one of these patients responded for 18 months to selpercatinib. Given the sparse data in ATC with respect to selective RET inhibitors, we recommend their use in ATC in the clinical trial setting. ALK fusions are very rare in ATC and there is only case report of patients with ALK fusion who were successfully treated with ALK inhibitors (120,271). Again, given limited information, ALK inhibitors are preferably used in a clinical trial setting.

Referenzen:

120. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. 2015 Remarkable response to crizotinib I woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 33:e84–e87.
267. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. 2018 Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 378:731–739.
268. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. 2020 Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusionpositive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 21:271–282.
269. Liu SV, Macke LA, Colton BS, et al. 2017 Response to entrectinib in differentiated thyroid cancer with a ROS1 fusion. *JCO Precis Oncol* 1, PO.17.00105.
270. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. 2020 Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 383:825–835.
271. Leroy L, Bonhomme B, Le Moulec S, et al. 2020 Remarkable response to ceritinib and brigatinib in an anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma previously treated with crizotinib. *Thyroid* 30: 343–344.

Geiger J.L. et al., 2021 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of salivary gland malignancy

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for practicing physicians and other healthcare providers on the management of salivary gland malignancy

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität trifft teilweise zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- The recommendations were developed by using an SR (January 2000-December 2020) of SRs, phase III randomized clinical trials (RCTs), observational studies, and clinical experience.

LoE

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Recommendation 6.5

For patients with nonadenoid cystic salivary gland cancer who are candidates for initiation of systemic therapy, targeted therapy based on tumor molecular alterations (ie, AR, HER2, and NTRK) may be offered if a clinical trial is not available (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Hintergrund

Patients with secretory carcinomas (SCs) of the salivary glands, harboring NTRK gene fusion without a known acquired resistance mutation, may be offered first-line or subsequent-line NTRK inhibitor therapy rather than chemotherapy, given the high response rates and favourable toxicity profile. In a combined analysis of two phase I and one phase II studies of larotrectinib in patients with advanced NTRK fusion-positive cancers, objective responses were observed in 18 of 20 patients (90%) with NTRK fusion-positive SC of the salivary glands (median duration of response 35 months).³⁵⁰ In a pooled analysis of two phase I and one phase II trials, seven patients with NTRK fusion-positive SC received entrectinib and 86% had an objective response.³⁵¹

Referenzen:

350. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al: Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 21:531-540, 2020

351. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:271-282, 2020

Segura P.P. et al., 2023 [22].

GEINO (Spanish Group of Investigation in Neuro-Oncology) and SEOM (Spanish Society of Medical Oncology)

SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz für NTRK-Fusions-positive Gliome, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium teilweise zutreffend (keine Patientenvertretung ersichtlich);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit teilweise zutreffend;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht explizit dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht explizit dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline is based on a systematic review of relevant published studies

LoE/ GoR:

- The Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines has been used to assign levels of evidence and grades of recommendation

Empfehlung

Targeted therapies have not been approved for GB recurrence in our country; nevertheless, we recommend screening for BRAF mutations and NTRK fusions. BRAF inhibitors + MEK inhibitors could be a treatment option in cases of brain tumors harboring the BRAF V600E mutation (II, B), as well as Larotrectinib in patients with brain tumors and NTRK fusions (II, B).

Hintergrund:

For those harboring NTRK fusions, preliminary and exploratory data from early basket trials with NTRK inhibitors (larotrectinib and entrectinib) pointed toward a favourable safety profile and potential benefit in terms of response [63,64].

Referenzen:

63. Rangaraju S, Farago A, Heym KM, Ahn M, Drilon A, Potts S, et al. Preclinical and clinical efficacy of entrectinib in primary and metastatic brain tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK gene fusions. Neuro Oncol. 2017;19:106.

64. Doz F, Tilburg CM Van, Geoerger B, Højgaard M, Øra I, BoniV, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusionpositive primary central nervous system tumors. Neuro Oncol. 2022;24(6):997–1007

NCCN, 2024 [7].

National Comprehensive Cancer Network

Central Nervous System Cancers, vers. 3.2024

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Guidelines® are a statement of evidence and consensus of the authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment.

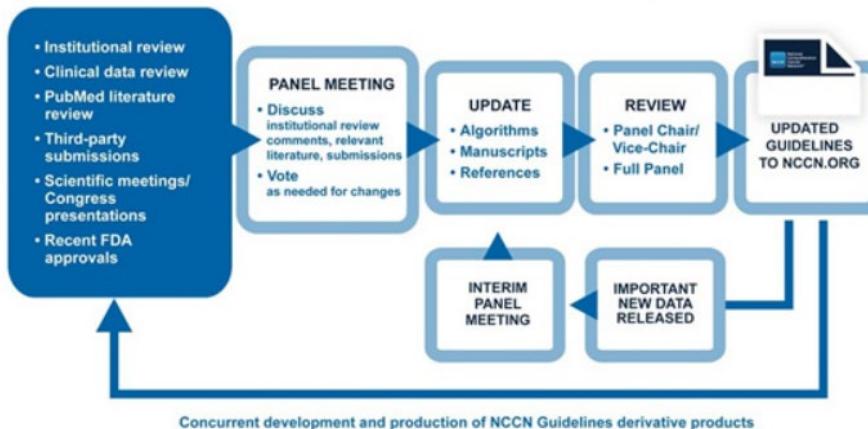
Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche wird beschrieben, keine Angaben bezüglich Auswahl und Bewertung der Evidenz; Es werden auch weitere Evidenzquellen außerhalb der systematischen Suche als Grundlage für LL-Empfehlungen herangezogen
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie anhand von Behandlungspfaden, die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht immer klar ersichtlich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

NCCN Guidelines® Development



Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed Recherche, Zeitpunkt unklar

LoE / GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

CIRCUMSCRIBED GLIOMA: SYSTEMIC THERAPY OPTIONS

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Adjuvant Treatment	• None	• None	<ul style="list-style-type: none"> • PA, circumscribed ganglioglioma/neuroglioma/glioneuronal tumor, PXA (grade 2) with BRAF V600E activation mutation <ul style="list-style-type: none"> ➢ BRAF/MEK inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Dabrafenib/trametinib^{4,5} ◊ Vemurafenib/cobimetinib^{6,7} • SEGA <ul style="list-style-type: none"> ➢ mTOR inhibitor (eg, everolimus)^{8,9}
Recurrent ^a or Progressive Disease	• None	<ul style="list-style-type: none"> • RT + adjuvant PCV^{b,c} • RT + adjuvant TMZ^c • RT + concurrent and adjuvant TMZ^c • TMZ^{d,1,2} • Lomustine or carmustine • PCV^{b,3} 	<ul style="list-style-type: none"> • NTRK gene fusion tumors <ul style="list-style-type: none"> ➢ Larotrectinib¹⁰ ➢ Entrectinib¹¹ ➢ Repotrectinib (category 2B)¹² • BRAF V600E activation mutation <ul style="list-style-type: none"> ➢ BRAF/MEK inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Dabrafenib/trametinib^{4,5} ◊ Vemurafenib/cobimetinib^{6,7} • BRAF fusion or BRAF V600E activating mutation or in NF1-mutated glioma <ul style="list-style-type: none"> ➢ MEK inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ◊ Selumetinib¹³ • PAs <ul style="list-style-type: none"> ➢ Cisplatin/etoposide¹⁴ ➢ Carboplatin¹⁵ ➢ Carboplatin + vincristine (category 2B)¹⁶ ➢ Thioguanine + PCV^b (category 2B)^{16,17}

GLIOBLASTOMA: SYSTEMIC THERAPY OPTIONS^e

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Adjuvant Treatment, KPS ≥60	<ul style="list-style-type: none"> • RT + concurrent and adjuvant TMZ^{4,46} ± tumor treating fields (TTF)^{4,47} 	• None	<ul style="list-style-type: none"> • TMZ (for patients with MGMT promoter-methylated or indeterminate tumors and age >70 years)^{45,64} • Standard RT + concurrent and adjuvant lomustine and TMZ (for patients with MGMT promoter-methylated or indeterminate tumors and age ≤70 years) (category 2B)^{9,65}
Adjuvant Treatment, KPS <60	• None	• None	<ul style="list-style-type: none"> • Hypofractionated RT + concurrent or adjuvant TMZ (for patients aged ≤70 years)^{1,66} • TMZ (for patients with MGMT promoter-methylated tumors)⁶⁴
Recurrent or Progressive Disease ^{s,m,n}	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab^{g,h,48-51} • TMZ^{2,25,52,53} • Lomustine or carmustine⁵⁴⁻⁵⁷ • PCV^{b,58,59} • Regorafenib⁶⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic therapy^m + bevacizumab^{g,h} <ul style="list-style-type: none"> ➢ Carmustine or lomustine + bevacizumab^{g,h,61} ➢ TMZ + bevacizumab^{g,h,62,63} 	<ul style="list-style-type: none"> • If disease progression or intolerance to the preferred or other recommended regimens <ul style="list-style-type: none"> ➢ Etoposide (category 2B)³⁸ ➢ Platinum-based regimens^{r,40-42} (category 3) • NTRK gene fusion tumors <ul style="list-style-type: none"> ➢ Larotrectinib¹⁰ ➢ Entrectinib¹¹ ➢ Repotrectinib (category 2B)¹² • BRAF V600E activation mutation <ul style="list-style-type: none"> ➢ BRAF/MEK inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Dabrafenib/trametinib^{4,5} ◊ Vemurafenib/cobimetinib^{6,7}

*10 Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531-540.

11 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.

12 Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. Annals of Oncology 2023;34:S755-S851.

NCCN, 2024 [3].

National Comprehensive Cancer Network

Pediatric Central Nervous System Cancers, Version 2.2023

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY ^{a,b} (PARTICIPATION IN A CLINICAL TRIAL IS STRONGLY ENCOURAGED)			
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Adjuvant Therapy	RT + concurrent TMZ + adjuvant TMZ + temozolamide ¹	RT + concurrent TMZ + adjuvant TMZ ² Age <3 years: • Chemotherapy only ► Cyclophosphamide/vincristine/cisplatin/etoposide ³ ► Vincristine/carboplatin/TMZ ⁴ • Targeted therapy only ► Targeted therapy including, but not limited to the following: – If BRAF V600E mutated: • Dabrafenib/trametinib ⁵ • Vemurafenib ⁶ – If TRK fusion-positive: • Larotrectinib ⁷ • Entrectinib ⁸ – If hypermutant tumor: • Nivolumab ^{9,10} • Pembrolizumab ¹¹	RT ± concurrent TMZ ^{1,2} + adjuvant targeted therapy including, but not limited to the following: If BRAF V600E mutated: • Dabrafenib/trametinib ⁵ • Vemurafenib ⁶ If TRK fusion-positive: • Larotrectinib ⁷ • Entrectinib ⁸ If hypermutant tumor: • Nivolumab ^{9,10} • Pembrolizumab ¹¹
Recurrent or Progressive Disease	Targeted therapy including, but not limited to the following: If BRAF V600E mutated: • Dabrafenib/trametinib ⁵ • Vemurafenib ⁶ If TRK fusion-positive: • Larotrectinib ⁷ • Entrectinib ⁸ If hypermutant tumor: • Nivolumab ^{9,10} • Pembrolizumab ¹¹	Reirradiation if feasible	For palliation: • Oral etoposide ¹² • Bevacizumab ^{13,c} • Nitrosoureas (temozolamide or carmustine) ¹

^a Regimens and recommendations on this page are for those patients who elect not to participate in clinical trials.

^b Monitor (labs and/or imaging) as clinically indicated.

^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

Hintergrund:

Gene fusions involving NTRK1, NTRK2, or NTRK3 encode for TRK fusion proteins (TRKA, TRKB, TRKC) which have increased kinase function and are implicated in the oncogenesis of many solid tumors.^{95,96} The small-molecule TRK inhibitors larotrectinib and entrectinib have demonstrated activity in several trials of adults and children with various cancers.⁹⁷⁻¹⁰⁰ In the multicenter phase I SCOUT trial, 24 pediatric and adolescent patients (aged 1 month to 21 years; median age, 4.5 years) with advanced solid or primary CNS tumors were treated with larotrectinib, regardless of TRK fusion status.⁹⁹ In patients with TRK-fusion positive tumors, the objective response rate (ORR) was 93% compared with 0% in patients without TRK fusion. In addition to a high ORR, larotrectinib was also well tolerated, with most patients experiencing only grade 1 adverse events and dose-limiting toxicity in one patient. The phase II part of this trial is currently ongoing and recruiting patients (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02637687).

The phase I/II STARTRK-NG trial assessed the activity of entrectinib in 43 pediatric patients (aged, 22 years) with solid tumors including primary CNS tumors, regardless of TRK fusion status.⁹⁸ In patients with TRK-

fusion-positive tumors, the ORR was 58% and the median duration of treatment was 11 months. The median duration of response was not reached. Treatment with entrectinib resulted in antitumor activity in patients with TRK-fusion-positive tumors; however, it also led to dose-limiting toxicities in 4 patients (9%). The most common treatment-related adverse events were weight gain (49%) and bone fractures (21%). The phase II part of this trial is currently ongoing (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02650401).

Referenzen:

95. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147–153.
96. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1:e000023.
97. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731–739.
98. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro Oncol* 2022;24:1776–1789.
99. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:705–714.
100. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–282.

NCCN, 2024 [18].

National Comprehensive Cancer Network

Soft Tissue Sarcoma, vers. 4.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES^{a,b,c,d} AND AGGRESSIVE SOFT TISSUE NEOPLASMS

Regimens Appropriate for General Soft Tissue Sarcoma^{e,f}; see other sections for histology-specific recommendations^g

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Used in Certain Circumstances
Neoadjuvant/ Adjuvant Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)¹⁻⁴ • Ifosfamide, epirubicin, mesna⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • AD^{1,2,10,11} for LMS, or if ifosfamide is not considered appropriate • Doxorubicin^{1,2,6,7} 	<ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamide^{5,7,21-25} • Trabectedin (for myxoid liposarcoma)³⁰ • Gemcitabine and docetaxel^{21,22} (category 2B)
First-Line Therapy Advanced/ Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> • Anthracycline-based regimens: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Doxorubicin^{1,2,6,7} ➢ Epirubicin⁸ ➢ Liposomal doxorubicin⁹ ➢ AD (doxorubicin, dacarbazine)^{1,2,10,11,12} ➢ AIM^{4,6} ➢ Ifosfamide, epirubicin, mesna⁵ • NTRK gene fusion-positive sarcomas only (regardless of soft tissue sarcoma subtype) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Larotrectinib¹³ ➢ Entrectinib¹⁴ ➢ Repotrectinib¹⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine • Gemcitabine and docetaxel^{21,22} (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib^{k,16} (patients ineligible for IV systemic therapy or patients who are not candidates for anthracycline-based regimens) • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)^{1,2,31,32} • Trabectedin and doxorubicin (for LMS)^{33,34} • Selpercatinib (for RET gene fusion-positive tumors)³⁵ (regardless of soft tissue sarcoma subtype) • Gemcitabine and dacarbazine²³ (category 2B)
Subsequent Lines of Therapy for Advanced/ Metastatic Disease	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib^{j,k,16} • Eribulin¹⁷ (category 1) recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes • Trabectedin¹⁸⁻²⁰ (category 1) recommendation for liposarcoma and LMS, category 2A for other subtypes) • Gemcitabine and docetaxel^{21,22} • NTRK gene fusion-positive sarcomas only (regardless of soft tissue sarcoma subtype) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Repotrectinib¹⁵ (if not previously given) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine²³ • Ifosfamide^{5,7,22,24,25,26} • Temozolomide^{j,27} • Vinorelbine²⁸ • Regorafenib^{k,29} • Gemcitabine • Gemcitabine and dacarbazine²³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine and vinorelbine²⁴ (category 2B) • Gemcitabine and pazopanib³⁶ (category 2B) • Pembrolizumab^{37,38} or nivolumab ± ipilimumab³⁹⁻⁴² <ul style="list-style-type: none"> ➢ For myxofibrosarcoma, UPS,^f dedifferentiated liposarcoma, cutaneous angiosarcoma, and undifferentiated sarcomas OR ➢ For TMB-H (≥ 10 mutations/megabase [mut/Mb])^l regardless of soft tissue sarcoma subtype • Pembrolizumab⁴³ <ul style="list-style-type: none"> ➢ For MSI-H or dMMR tumors^m (regardless of soft tissue sarcoma subtype) • Cabozantinib⁴⁴ (category 2B) • Afamitresogene autoleucel¹¹⁷ <ul style="list-style-type: none"> ➢ HLA-A*02:01P, HLA-A*02:02P, HLA-A*02:03P or HLA-A*02:06P positive and whose tumor expresses the MAGE-A4 antigen (synovial sarcomas only)

*13 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusionpositive cancers in adult and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.

- 14 Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at the European Society for Medical Oncology Meeting in Munich, Germany; October 12-23, 2018. Oral Presentation.
- 15 Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial. Ann Oncol. 2023;34:S787-S788.
284. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

NCCN, 2024 [10].

National Comprehensive Cancer Network

Gastric Cancer, vers. 4.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen.

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

Second-Line or Subsequent Therapy
• Dependent on prior therapy and PS
Preferred Regimens
• Ramucirumab and paclitaxel (category 1) ⁴⁶ • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma ⁴⁷ • Docetaxel (category 1) ^{40,41} • Paclitaxel (category 1) ^{36,37,48} • Irinotecan (category 1) ⁴⁸⁻⁵¹ • Fluorouracil ^{a,i} and irinotecan ^{49,52,53} • Trifluridine and tipiracil for third-line or subsequent therapy (category 1) ⁵⁴
Other Recommended Regimens
• Ramucirumab (category 1) ⁵⁵ • Irinotecan and cisplatin ^{23,56} • Fluorouracil and irinotecan + ramucirumab ^{a,i,57} • Irinotecan and ramucirumab ⁵⁸ • Docetaxel and irinotecan (category 2B) ⁵⁹
Useful in Certain Circumstances
• Entrectinib, larotrectinib, or repotrectinib ^k for NTRK gene fusion-positive tumors ⁶⁰⁻⁶² • Pembrolizumab ^{g,h} for MSI-H/dMMR tumors ⁶³⁻⁶⁵ • Nivolumab and ipilimumab ^{g,h} for MSI-H/dMMR tumors ²⁰ • Pembrolizumab ^{g,h} for TMB high (≥ 10 mutations/megabase) tumors ⁶⁶ • Dostarlimab-gxly ^{g,h,i} for MSI-H/dMMR tumors ³¹ • Dabrafenib and trametinib for BRAF V600E mutated tumors ⁶⁷ • Selpercatinib for RET gene fusion-positive tumors ⁶⁸

^a Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see [Discussion](#).

^g If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.

^h [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

ⁱ Capecitabine may not be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.

^k Repotrectinib can be used in patients whose disease progressed on a prior NTRK targeted therapy.

^l For patients whose cancer is progressing on or following prior treatment (that did not include a checkpoint inhibitor like PD-1, PD-L1, or CTLA4i) and who have no satisfactory alternative treatment options. Prior use of immuno-oncology therapy in these patients will make them ineligible for dostarlimab-gxly.

*60. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusionpositive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.

61. Drilon A, Laetsch TW, Kummars S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.

62. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusionpositive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. Annals of Oncology 2023;34:S787-S788.

Hintergrund:

Gene fusions involving NTRK1, NTRK2, or NTRK3 encode TRK fusion proteins (TRKA, TRKB, TRKC), which have increased kinase function and are implicated in the oncogenesis of many solid tumors including head and neck, thyroid, soft tissue, lung, and colon.^{319,334} Although believed to be extremely rare in gastroesophageal cancers, one case report provides evidence that NTRK gene fusions do occur in gastric adenocarcinoma and may be associated with an aggressive phenotype.³³⁵⁻³³⁷ In 2018, the FDA granted accelerated approval of the TRK inhibitor larotrectinib for the treatment of adult and pediatric patients (aged 12 years and older) with solid tumors that have an NTRK gene fusion without a known acquired resistance mutation, that are either metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory alternative treatments or whose cancer has progressed following treatment.³²³ This second-ever tissue-agnostic FDA approval for the treatment of patients with cancer was based on data from three multicenter single-arm clinical trials. Patients with prospectively identified NTRK gene fusion-positive cancers were enrolled into one of three protocols: a phase I trial involving adults (LOXO-TRK- 14001), a phase I-II trial involving children (SCOUT), and a phase II trial involving adolescents and adults (NAVIGATE).³¹⁹ A total of 55 patients with unresectable or metastatic solid tumors harboring an NTRK gene fusion who experienced disease progression following systemic therapy were enrolled across the three trials and treated with larotrectinib. The most common cancer types represented were salivary gland tumors (22%), soft tissue sarcoma (20%), infantile fibrosarcoma (13%), and thyroid cancer (9%). The ORR across the three trials was 75%, with a complete response rate of 22%. At a median follow-up of 9.4 months, 86% of the patients with a response were either continuing treatment with larotrectinib or had undergone curative-intent surgery. At 1 year, 71% of the responses were ongoing and 55% of the patients remained progression-free. Response duration was ≥6 months for 73%, ≥9 months for 63%, and ≥12 months for 39% of patients. At the time of data analysis, the median duration of response and PFS had not been reached. Adverse events were predominantly grade 1, the most common being increased aspartate aminotransferase (AST) levels, vomiting, constipation, and dizziness. The SCOUT (Clinical Trial ID: NCT02637687) and NAVIGATE (Clinical Trial ID: NCT02576431) trials are still actively recruiting patients with NTRK gene fusion-positive tumors. In 2019, the FDA approved the second TRK inhibitor, entrectinib, for the same indications as larotrectinib, as well as for adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are ROS1- positive.³²² The approval of entrectinib for the treatment of NTRK gene fusion-positive tumors was based on data from three multicenter singlearm phase I and phase II clinical trials. A total of 54 patients aged 18 years or older with metastatic or locally advanced NTRK gene fusionpositive solid tumors were enrolled into one of the three protocols (ALKA- 372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2).³¹⁸ The most common cancer types represented were sarcoma, NSCLC, mammary analogue secretory carcinoma, breast, thyroid, and colorectal. The ORR across the three trials was 57%, with a complete response rate of 7%. Response duration was ≥6 months for 68% of patients and ≥12 months for 45% of patients. The median duration of response was 10 months. The most common grade 3–4 treatment-related adverse events were increased weight and anemia while the most common serious treatment-related adverse events were nervous system disorders. STARTRK-2 (Clinical Trial ID: NCT02568267) is still actively recruiting patients with NTRK gene fusionpositive tumors. These data demonstrate that entrectinib and larotrectinib induce durable and clinically meaningful responses in patients with NTRK gene fusionpositive tumors with manageable safety profiles. Therefore, entrectinib and larotrectinib are recommended as second-line or subsequent treatment options for patients with NTRK gene fusion-positive gastric tumors.

Referenzen:

318. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
319. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
322. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 14, 2020.
323. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrkgene-fusions>. Accessed July 14, 2020.
334. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.
335. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.

336. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma (AGE) with pan- TRK immunohistochemistry. Pathol Res Pract 2019;215:152662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575452>.

337. Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. Gastric Cancer 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189226>.

NCCN, 2024 [17].

National Comprehensive Cancer Network

Small Bowel Adenocarcinoma, vers. 5.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,c}

INITIAL THERAPY (pMMR/MSS)	SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY (if not previously given)	FOR ANY LINE OF THERAPY (if dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation with ultra-hypermutated phenotype [eg, TMB>50 mut/Mb]) ^{h,i,m}
Intensive Therapy Recommended		
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d ± bevacizumab^e CAPEOX^d ± bevacizumab^e FOLFIRI ± bevacizumab^{e,f} FOLFIRINOX^d ± bevacizumab^e 	Intensive Therapy NOT Recommended^g <ul style="list-style-type: none"> 5-FU/LV ± bevacizumab^e Capecitabine ± bevacizumab^e 	Initial Therapy if previous FOLFOX/ CAPEOX in the adjuvant setting within past 12 months or contraindication <ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI ± bevacizumab^e Taxane-based chemotherapy <ul style="list-style-type: none"> If BRAF V600E mutation-positive: <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib + trametinib If TMB-high (≥ 10 mut/Mb)^{h,i}: <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab (category 2B) If NTRK gene fusion-positive: <ul style="list-style-type: none"> Entrectinib Larotrectinib Repotrectinib If RET gene fusion-positive: <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib If HER2-amplified (IHC 3+)^k: <ul style="list-style-type: none"> Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki If KRAS G12C mutation positive: <ul style="list-style-type: none"> (Sotorasib or adagrasib)^l Best supportive care
		FOR ANY LINE OF THERAPY (if dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation with ultra-hypermutated phenotype [eg, TMB>50 mut/Mb]) ^{h,i,m} <ul style="list-style-type: none"> Cemiplimab-rwlc Dostarlimab-gxly Nivolumab Nivolumab + ipilimumab Pembrolizumab Retifanlimab-dlwr Tislelizumab-jsgr Toripalimab-tpzi

*j On the TRIDENT-1 trial, repotrectinib showed activity both in NTRK TKI naïve and NTRK TKI-pretreated patients.

Hintergrund:

A pooled analysis of 3 studies (a phase 1 including adults, a phase 1/2 involving children, and a phase 2 involving adolescents and adults) studied the safety and efficacy of larotrectinib in patients with NTRK gene fusion-positive tumors, including 4 patients with colon cancer and 1 with cancer of the appendix.¹⁶⁸ For the whole population, the ORR was 75% (95% CI, 61%–85%) by independent review and 80% (95% CI, 67%–90%) by investigator assessment. Larotrectinib was found to be well-tolerated as the majority (93%) of AEs were grades 1 or 2 and no treatment-related AEs of grades 3 or 4 occurred in >5% of patients.¹⁶⁸ An integrated analysis of three global phase I/II studies (ALK-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2) tested the efficacy and safety of entrectinib in 54 adult patients with advanced or metastatic NTRK gene fusion-positive solid tumors.¹⁶⁹ For the whole population, ORR was 57% (95% CI, 43.2%–70.8%), median PFS was 11 months (95% CI, 8.0–14.9), and median OS was 21 months (95% CI, 14.9—not estimable) by independent review. Median duration of response was 10 months (95% CI, 7.1—not estimable). Of the four patients with CRC on this study, one was recorded as having a response. Notably, a similar ORR (50% vs. 60%) was

observed among those with central nervous system metastasis, indicating that entrectinib has activity in this population. Entrectinib was found to be well-tolerated as most treatment-related AEs were grade 1 or 2 and managed with dose reduction, leading few (4%) patients to discontinue therapy due to treatment-related AEs. The phase I/II TRIDENT-1 trial tested repotrectinib in two cohorts of patients with NTRK gene fusion-positive advanced solid tumors; 40 patients in the NTRK TKI-naïve cohort, who received repotrectinib as their first NTRK TKI treatment, and 48 patients in the NTRK TKI-pretreated cohort, who had already received larotrectinib or entrectinib.¹⁷⁰ One patient on the NTRK TKI-naïve cohort had CRC and two had CRC in the NTRK TKI-pretreated cohort. An abstract presented at ESMO Congress 2023 reported a confirmed ORR of 58%, 12-month DOR of 86%, and 12-month PFS of 56% for the TKI-naïve group and a confirmed ORR of 50%, 12-month DOR of 39%, and 12-month PFS of 22% for the TKI-pretreated population. Grade ≥3 treatment-emergent AEs occurred in 51% of patients (29% were treatment-related), with dizziness being most common. Treatment discontinuation due to AEs occurred in 7% of patients. Although there were no SBA patients in the TRIDENT trial, treatment implications are based on the data extrapolated from the patients with CRC. Based on these data, the FDA has approved larotrectinib, entrectinib, and repotrectinib for metastatic solid tumors with NTRK gene fusion and no satisfactory alternative treatment,¹⁰⁵ and the NCCN Panel recommends these therapies as options for subsequent-line treatment of metastatic SBA that is NTRK gene fusion positive.

Referenzen:

105. NIH NCI SEER Program. Cancer Stat Facts: Small Intestine Cancer. 2021. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>. Accessed February 14, 2022.
168. Drilon A, Laetsch TW, Kummars S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
169. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
170. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Annals of Oncology* 2023;34:S787-S788. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>

NCCN, 2024 [9].

National Comprehensive Cancer Network

Colon Cancer, vers. 5.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,o}
pMMR/MSS (or dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation that is ineligible for or progressed on checkpoint inhibitor immunotherapy)

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (if not previously given) ^{c,p}		
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan	Biomarker-directed therapy
<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRIⁱ or irinotecanⁱ FOLFIRIⁱ + (bevacizumab^{e,q} [preferred] or ziv-afibertcept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) Irinotecanⁱ + (bevacizumab^{e,q} [preferred] or ziv-afibertcept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: <ul style="list-style-type: none"> FOLFIRIⁱ + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	<ul style="list-style-type: none"> If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: <ul style="list-style-type: none"> (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) For disease that has progressed through all available regimens: <ul style="list-style-type: none"> Fruquintinib Regorafenib Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab^e (bevacizumab combo preferred) Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care) 	<ul style="list-style-type: none"> BRAF V600E mutation positive^f <ul style="list-style-type: none"> Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)ⁱ HER2-amplified and RAS and BRAF WTⁱ <ul style="list-style-type: none"> (Trastuzumabⁱ + [pertuzumab or lapatinib or tucatinib])^m HER2-amplified (IHC 3+) <ul style="list-style-type: none"> Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^u KRAS G12C mutation positive^f <ul style="list-style-type: none"> (Sotorasib or adagrasib)^v + (cetuximab or panitumumab) NTRK gene fusion-positive <ul style="list-style-type: none"> Entrectinib Larotrectinib Repotrectinib^w RET gene fusion-positive <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib
Previous irinotecan-based therapy without oxaliplatin	Previous therapy without oxaliplatin or irinotecan	
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d or CAPEOX^d FOLFOX^d + bevacizumab^e CAPEOX^d + bevacizumab^e If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f CAPEOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d or CAPEOX^d (FOLFOX or CAPEOX)^d + bevacizumab^e FOLFIRIⁱ or irinotecanⁱ (FOLFIRI or irinotecan)ⁱ + (bevacizumab^{e,q} [preferred] or ziv-afibertcept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) Irinotecanⁱ + oxaliplatin^d ± bevacizumab^e FOLFIRINOX^{d,k} ± bevacizumab^e If KRAS/NRAS/BRAF WT^h: <ul style="list-style-type: none"> FOLFIRIⁱ + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	

*w On the TRIDENT-1 trial, repotrectinib showed activity in both NTRK TKI-naïve and NTRK TKI-pretreated patients.

Hintergrund:

NTRK Fusions

Three NTRK genes encode the TRK proteins. TRK expression is primarily in the nervous system where these kinases help to regulate pain, perception of movement/position, appetite, and memory. NTRK gene fusions lead to overexpression of the TRK fusion protein, resulting in constitutively active downstream signaling.⁷⁴⁶ Studies have estimated that about 0.2% to 1% of CRCs carry NTRK gene fusions.^{747,748} A study of 2314 CRC specimens, of which 0.35% had NTRK fusions, found that NTRK fusions were limited to cancers that were wild-type for KRAS, NRAS, and BRAF. Furthermore, a majority of the CRCs harboring NTRK fusions were also MMR-deficient.⁷⁴⁹ Similarly, in a smaller study that aimed to characterize the molecular and clinical landscape of ALK, ROS1, and NTRK rearranged mCRC, 76.9% of NTRK rearranged tumors were MMR-deficient.⁷⁵⁰ NTRK inhibitors are treatment options for patients with mCRC that is NTRK gene fusion-positive (see Systemic Therapy Options for NTRK Fusion-Positive Disease in the Non-First-Line Setting, below). Systemic Therapy Options for NTRK Gene Fusion-Positive Disease in the Non-First-Line Setting Studies have estimated that about 0.2% to 1% of CRCs carry NTRK gene fusions.^{747,748} Three targeted therapies: larotrectinib, entrectinib, and repotrectinib have been FDA-approved for the treatment of patients with metastatic, unresectable solid tumors that have an NTRK gene fusion and no satisfactory alternative treatment options, regardless of the location of the primary tumor. The Panel recommends larotrectinib, entrectinib, or repotrectinib as subsequent treatment options for patients with NTRK gene fusion-positive disease, acknowledging that these therapies will not be appropriate for most patients due to the rarity of the NTRK fusion in CRC.

Larotrectinib: A pooled analysis of three studies (a phase I including adults, a phase I/II involving children, and the phase II NAVIGATE study involving adolescents and adults) studied the safety and efficacy of larotrectinib in 55 patients with NTRK gene fusion-positive tumors, including four patients with colon cancer.⁷⁴⁶ For the whole population, the ORR was 75% (95% CI, 61–85) by independent review and 80% (95% CI, 67–90) by investigator assessment,⁷⁴⁶ although the package insert cites a 25% ORR for colon tumors specifically.⁹⁸⁸ Larotrectinib was found to be well-tolerated as the majority (93%) of AEs were grades 1 or 2 and no treatment-related AEs of grades 3 or 4 occurred in >5% of patients.⁷⁴⁶ A subsequent analysis of these three studies included 159 patients, eight with colon cancer, and reported similar results compared to the earlier analysis.⁹⁸⁹ In this later analysis, the ORR was 79% (95% CI, 72–85) by investigator assessment with 16% complete responses. An analysis of 14 patients with GI cancer who were treated with larotrectinib in the NAVIGATE study reported a median PFS of 5.3 months (95% CI, 2.2–9.0) and a median OS of 33.4 months (95% CI, 2.8–36.5).⁹⁹⁰ Responses were ongoing for five patients, leading their

results to be censored. Of the 8 patients with colon cancer, 50% showed a partial response and 50% had stable disease.

Entrectinib: An integrated analysis of three global phase I/II studies (ALK-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2) tested the efficacy and safety of entrectinib in 54 adult patients with advanced or metastatic NTRK gene fusion-positive solid tumors.⁹⁹¹ For the whole population, ORR was 57% (95% CI, 43.2–70.8), median PFS was 11 months (95% CI, 8.0–14.9), and median OS was 21 months (95% CI, 14.9–NE) by independent the four patients with CRC in this study, one was recorded as having a response. Notably, a similar ORR (50% vs. 60%) was observed among those with central nervous system metastasis, indicating that entrectinib has activity in this population. Entrectinib was found to be well-tolerated as most treatment-related AEs were grade 1 or 2 and managed with dose reduction, leading few (4%) patients to discontinue therapy due to treatment-related AEs.

Repotrectinib: The phase I/II TRIDENT-1 trial tested repotrectinib in two cohorts of patients with NTRK gene fusion-positive advanced solid tumors; 40 patients in the NTRK TKI-naïve cohort, who received repotrectinib as their first NTRK TKI treatment, and 48 patients in the NTRK TKI-pretreated cohort, who had already received larotrectinib or entrectinib.⁹⁹² One patient on the NTRK TKI-naïve cohort had CRC and two had CRC in the NTRK TKI-pretreated cohort. An abstract presented at ESMO Congress 2023 reported a confirmed ORR of 58%, 12-month DOR of 86%, and 12-month PFS of 56% for the TKI-naïve group and a confirmed ORR of 50%, 12-month DOR of 39%, and 12-month PFS of 22% for the TKI-pretreated population. Grade ≥3 treatment-emergent AEs occurred in 51% of patients (29% were treatment-related), with dizziness being most common. Treatment discontinuation due to AEs occurred in 7% of patients.

Referenzen:

746. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
747. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.
748. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK Printed Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.
750. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370427>.
989. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622>.
990. Berlin J, Hong DS, Deeken JF, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:824-824. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.824.
991. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
992. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial [abstract]. *Annals of Oncology* 2023;34:S787-S788. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>.

NCCN, 2024 [16].

National Comprehensive Cancer Network

Rectal Cancer, vers. 4.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen

Empfehlungen

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,n}
 pMMR/MSS (or dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation that is ineligible for or progressed on checkpoint inhibitor immunotherapy)

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (if not previously given) ^{c,o}		
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan	Biomarker-directed therapy
<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI^b or irinotecan^h FOLFIRI^b + (bevacizumab^{e,p} [preferred] or ziv-afiblercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) Irinotecan^h + (bevacizumab^{e,p} [preferred] or ziv-afiblercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) If KRAS/NRAS/BRAF WT^g: <ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI^b + (cetuximab or panitumumab)^{f,r} (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	<ul style="list-style-type: none"> If KRAS/NRAS/BRAF WT^g: <ul style="list-style-type: none"> Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) For disease that has progressed through all available regimens: <ul style="list-style-type: none"> Fruquintinib Regorafenib Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab^e (bevacizumab combo preferred) Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care) 	<ul style="list-style-type: none"> BRAF V600E mutation positive^f <ul style="list-style-type: none"> Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)^s HER2-amplified and RAS and BRAF WT^f <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab^k + (pertuzumab or lapatinib or tucatinib)]^l HER2-amplified (IHC 3+) <ul style="list-style-type: none"> Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^t KRAS G12C mutation positive^f <ul style="list-style-type: none"> Sotorasib or adagrasib)^u + (cetuximab or panitumumab) NTRK gene fusion-positive <ul style="list-style-type: none"> Entrectinib Larotrectinib Repotrectinib^v RET gene fusion-positive <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d or CAPEOX^d FOLFOX^d + bevacizumab^e CAPEOX^d + bevacizumab^e If KRAS/NRAS/BRAF WT^g: <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f CAPEOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX^d or CAPEOX^d (FOLFOX or CAPEOX)^d + bevacizumab^e FOLFIRI^b or irinotecan^h (FOLFIRI or irinotecan^h) + (bevacizumab^{e,p} [preferred] or ziv-afiblercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) Irinotecan^h + oxaliplatin^d ± bevacizumab^e FOLFIRINOX^d ± bevacizumab^e If KRAS/NRAS/BRAF WT^g: <ul style="list-style-type: none"> FOLFIRI^b + (cetuximab or panitumumab)^{f,r} (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) 	

*v On the TRIDENT-1 trial, repotrectinib showed activity in both NTRK TKI-naïve and NTRK TKI-pretreated patients.

NCCN, 2024 [15].

National Comprehensive Cancer Network

Pancreatic adenocarcinoma, vers. 3.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen

Empfehlungen

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	<ul style="list-style-type: none"> Entrectinib (if NTRK gene fusion-positive) Larotrectinib (if NTRK gene fusion-positive) Repotrectinib (if NTRK gene fusion-positive)^{a,21} <p>If no prior immunotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) 	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib + trametinib (if BRAF V600E mutation-positive)^{19,20} Selpercatinib (if RET gene fusion-positive)³⁰ <p>If no prior immunotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B) <p>If prior gemcitabine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³¹ (category 1 for metastatic disease) Bolus 5-FU + leucovorin Capecitabine CapeOx Continuous infusion 5-FU FOLFIRI^{32,34} FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{e,35} FOLFOX OFF 	<p>If prior fluoropyrimidine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³¹ (if no prior irinotecan) Gemcitabine Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel Gemcitabine + cisplatin (only for known BRCA1/2 or PALB2 mutations) Gemcitabine + erlotinib^{f,36} Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} (category 2B) <ul style="list-style-type: none"> Adagrasib (if KRAS G12C mutation-positive) Sotorasib (if KRAS G12C mutation-positive) Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (if HER2 positive [IHC3+])³⁷ Chemoradiation,^b if not previously given, only an option for: <ul style="list-style-type: none"> Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	<ul style="list-style-type: none"> None 	<p>If prior fluoropyrimidine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³¹ (if no prior irinotecan) Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel <p>If prior gemcitabine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³¹ (category 1 for metastatic disease) 	<ul style="list-style-type: none"> Adagrasib (if KRAS G12C mutation positive) Sotorasib (if KRAS G12C mutation-positive) Dabrafenib + trametinib (if BRAF V600E mutation-positive)^{19,20} Entrectinib (if NTRK gene fusion-positive) Larotrectinib (if NTRK gene fusion-positive) Repotrectinib (if NTRK gene fusion-positive) (category 2B)^{a,21} Chemoradiation,^b if not previously given, only an option for: <ul style="list-style-type: none"> Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression Selected patients with recurrent disease in combination with systemic therapy
Poor PS 3	<ul style="list-style-type: none"> Entrectinib (if NTRK gene fusion-positive) Larotrectinib (if NTRK gene fusion-positive) Repotrectinib (if NTRK gene fusion-positive) (category 2B)^{a,21} <p>If no prior immunotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> Capecitabine (category 2B) Continuous infusion 5-FU (category 2B) Gemcitabine <ul style="list-style-type: none"> 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib + trametinib (if BRAF V600E mutation positive)^{19,20} Adagrasib (if KRAS G12C mutation-positive) (category 2B) Sotorasib (if KRAS G12C mutation-positive) (category 2B)

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

*^a If disease progressed on a prior NTRK targeted agent.

21. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients with NTRK fusionpositive advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial. Ann Oncol. 2023;34:S787-S788.

Hintergrund:

Larotrectinib, Entrectinib, and Repotrectinib NTRK gene fusions, although rare, have been implicated in the oncogenesis of pancreatic cancer. The efficacy and safety of larotrectinib, an NTRK inhibitor, was investigated in three multicenter, open-label, single-arm trials (a phase I study in adults, a phase I/II study in children, and a phase II study in adolescents and adults).^{239,240} The primary endpoint was set to be ORR and the secondary endpoints were determined to be PFS, duration of response (DOR), and safety. Among 12 tumor types, the ORR during independent review was 75% (95% CI, 61%–85%). After 9.4 months, 86% of participants had either undergone curative surgery or were continuing treatment. At 1 year, 55% of

patients were free of disease progression and the toxicity profile of the agent was minimal.²³⁹ Based on these data, larotrectinib was approved by the FDA in 2018 for the treatment of NTRK gene fusion-positive solid tumors in adult and pediatric patients with known acquired resistance, with either metastatic disease or in whom surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory alternative treatments or whose cancer has progressed following treatment.²⁴⁰ Updated data published in 2020 reported that 79% of patients had an objective response (95% CI, 72%–85%) with 16% showing a complete response.²⁴¹ Similarly, entrectinib, another NTRK inhibitor, was approved in 2019 by the FDA for adult and pediatric patients (aged ≥12 years) with advanced, morbid, or unresectable NTRK gene fusion-positive solid tumors with acquired resistance to standard treatment.²⁴² Data from three phase I–II trials (ALKA-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2) revealed that entrectinib was associated with an ORR of 75% and a median DOR of 12.9 months. Like its predecessor, it had a tolerable safety profile.^{243,244} Thus, the NCCN Panel recommends larotrectinib and entrectinib as first-line and subsequent treatment options for patients with NTRK gene fusion-positive locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma and for recurrent disease. The only setting in which these NTRK inhibitors are not recommended by the Panel is as first-line therapy for patients with locally advanced disease and poor PS. The FDA issued accelerated approval for repotrectinib, another NTRK-based regimen, for adult and pediatric patients 12 years and older with solid tumors that have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion, are locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and that have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy.²⁴⁵ A small number of patients with pancreatic adenocarcinoma were evaluated in the TRIDENT trial,²⁴⁶ resulting in a category 2A recommendation as firstline therapy for patients with locally advanced (PS 0-2) or metastatic disease (PS 0-2), and subsequent therapy or therapy for recurrent disease for patients (PS 0-1). Repotrectinib is a category 2B recommendation as first-line for patients with metastatic disease (PS 3) and subsequent therapy or therapy for recurrent disease for patients with intermediate/poor PS (PS 2-3).

Referenzen

239. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
240. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Accessed 241. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622>.
242. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 16, 2024.
243. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
244. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2022;28:1302-1312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35144967>.
245. FDA grants accelerated approval to repotrectinib for adult and pediatric patients with NTRK gene fusion-positive solid tumors. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdagrants-accelerated-approval-repotrectinib-adult-and-pediatric-patients-ntrk-gene-fusion-positive>. Accessed July 12, 2024.
246. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Annals of Oncology* 2023;34:S787-S788. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>

NCCN, 2024 [6].

National Comprehensive Cancer Network

Biliary Tract Cancers, vers. 5

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen

Empfehlungen

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression^h

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene fusion-positive tumors:
 - Entrectinib^{12,13}
 - Larotrectinib¹⁴
 - Repotrectinib¹⁵
 - For MSI-H/dMMR tumors:
 - Pembrolizumab^{f,g,i,16,17,18}
 - Dostarlimab-gxly (category 2B)^{f,g,j,22}
 - For TMB-H tumors:
 - Nivolumab + ipilimumab^{f,g,k,19}
 - Pembrolizumab^{f,g,l,23}
 - For *BRAF* V600E-mutated tumors
 - Dabrafenib + trametinib^{4,25}
- For CCA with *FGFR2* fusions or rearrangements:
 - Futibatinib²⁶
 - Pemigatinib²⁷
 - For CCA with *IDH1* mutations
 - Ivosidenib (category 1)^{28,29}
 - For HER2-positive tumors:
 - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (IHC3+)³⁰
 - Trastuzumab^l + pertuzumab³¹
 - Tucatinib + trastuzumab^{l,32}
 - Zanidatamab-hrii (IHC3+)³³
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - Selpercatinib²¹
 - Pralsetinib (category 2B)²⁰
- For *KRAS* G12C mutation-positive tumors:
 - Adagrasib³⁴

12. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.

13. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.

14. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.

15. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients with NTRK fusion-positive advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: Update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial [abstract]. *Ann Oncol* 2023;34:Abstract 1372P.

Hintergrund:

NTRK Fusions

NTRK is a membrane-bound receptor that autophosphorylates and activates downstream pathways that drive oncogenesis. NTRK1/NTRK2/NTRK3 fusions are estimated to occur at <1% prevalence in BTCs.^{310,311} Three NTRK inhibitors have been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for a tumor agnostic indication in NTRK fusion-positive solid tumors: larotrectinib³¹² in 2018, entrectinib³¹³ in 2019, and repotrectinib³¹⁴ in 2024. Studies with entrectinib and larotrectinib have demonstrated response rates in the 57% to 75% range in pre-treated NTRK fusion-positive tumors.³¹¹⁻³¹³ These studies have included small numbers of patients with CCA and demonstrated evidence of clinical benefit. Abstract data for repotrectinib showed a confirmed ORR of 50% in patients with TKI-pretreated NTRK fusion-positive tumors.³¹⁴ Entrectinib, larotrectinib, and repotrectinib are useful in certain circumstances first-line or subsequent-line (for progressive disease) systemic therapy options for unresectable or metastatic NTRK gene fusion-positive tumors. Testing for NTRK fusions is recommended for patients with unresectable or metastatic gallbladder cancer, intrahepatic CCA, or extrahepatic CCA. These assessments are feasible in the context of multi-target assessment in NGS gene panels currently in clinical use and NTRK fusion-positive CCAs have demonstrated responses in clinical trials.

Referenzen

310. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: Implications for NTRKtargeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:PO.18.00183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.
311. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Valle JW. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol* 2020;73:170-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171892>.
312. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
313. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
314. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial [abstract]. *Ann Oncol* 2023;34:Abstract 1372P. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)03242-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)03242-8/fulltext).

NCCN, 2024 [12].

National Comprehensive Cancer Network

Hepatocellular Carcinoma, vers. 3

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a,b,c}

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab^d + bevacizumab (category 1)^{e,f,g,1}
- Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{f,2}

Other Recommended Regimens

- Durvalumab (category 1)^{f,2}
- Lenvatinib (category 1)^{j,4}
- Sorafenib (category 1)^{j,5,6}
- Tislelizumab-jsgv (category 1)^{f,7}
- Pembrolizumab (category 2B)^{f,8}

Useful in Certain Circumstances

- For NTRK gene-fusion positive tumors:
- Repotrectinib (category 2B)^g

Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression^{h,i,j}

Options

- Cabozantinib (category 1)¹²
- Regorafenib (category 1)¹³
- Lenvatinib
- Sorafenib

Other Recommended Regimens

- Nivolumab + ipilimumab^{e,k,14-16}
- Pembrolizumab^{f,l,m,n,17-19}

Useful in Certain Circumstances

- Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL) (category 1)²⁰
- Nivolumab^{f,l,m,21-24}
- For MSI-H/dMMR tumors
 - Dostarlimab-gxly (category 2B)^{f,l,m,o,25}
- For RET gene fusion-positive tumors:
 - Selplercatinib (category 2B)²⁶

^a Order does not indicate preference.

^b See [Principles of Liver Functional Assessment \(HCC-E\)](#) and assess portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^c Caution: Therapies listed may have limited safety data available for Child-Pugh Class B or C liver function. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. Consult the prescribing information for individual agents.

^d Atezolizumab and hyaluronidase-tqis subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqis has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for intravenous infusion.

^e An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^f See [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^g Patients on atezolizumab + bevacizumab should have adequate endoscopic evaluation and management for esophageal varices within approximately 6 months prior to treatment or according to institutional practice and based on the assessment of bleeding risk.

^h There are no comparative data to define optimal treatment after first-line systemic therapy.

ⁱ See [Principles of Molecular Testing \(HCC-J\)](#).

^j Larotrectinib and entrectinib are treatment options for patients with NTRK gene-fusion positive HCC.^{10,11} Repotrectinib (category 2B) is a treatment option for patients with NTRK gene-fusion positive HCC that has progressed on a prior NTRK-targeted treatment.⁹

^k For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor unless following atezolizumab + bevacizumab.

^l There is a lack of data for subsequent use of single agent immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.

^m For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor.

ⁿ Pembrolizumab is a recommended treatment option for patients with or without microsatellite instability-high (MSI-H) HCC. Pembrolizumab is FDA-approved for MSI-H tumors.

^o Dostarlimab-gxly is a recommended treatment option for patients with MSI-H/mismatch repair deficient (dMMR) recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

*9 Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients with NTRK fusion-positive advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: Update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial [abstract]. Ann Oncol 2023;34:Abstract 1372P.

10 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children N Engl J Med 2018;378:731-739;

11 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1-2 trials Lancet Oncol 2020;21:271-282

Hintergrund:

NTRK1/NTRK2/NTRK3 fusions have not been reported in HCC. However, as studies have demonstrated response rates in the 57% to 75% range in pre-treated NTRK fusion-positive tumors, larotrectinib and entrectinib are subsequent-line systemic therapy options for patients with HCC that is NTRK gene fusion positive.^{525,526}

Referenzen:

525. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

526. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

NCCN, 2024 [11].

National Comprehensive Cancer Network

Head and Neck Cancers, vers. 1.2025

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen

Empfehlungen

SYSTEMIC THERAPY FOR SALIVARY GLAND TUMORS

Recurrent, Unresectable, or Metastatic Salivary Gland Tumors (with no surgery or RT option)	
<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> None <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/vinorelbine¹ Cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide² (category 2B) Paclitaxel (category 2A for non-adenoid cystic carcinoma [ACC]; category 2B for ACC)³ Carboplatin/paclitaxel^{4,5} Carboplatin/gemcitabine⁶ 	<p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> Androgen receptor (AR) therapy for AR+ tumors <ul style="list-style-type: none"> Leuprolide Bicalutamide⁸ Abiraterone⁹ + prednisone + luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist (tripotorelin, leuprolide, or goserelin) Goserelin (category 2B)^{10,11,12} NTRK therapy for NTRK gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Larotrectinib^{13,14} Entrectinib¹⁵ Repotrectinib¹⁶ HER2-targeted therapy for HER2+ tumors^a <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab¹⁷ Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1)¹⁸ Trastuzumab/pertuzumab¹⁹ Docetaxel/trastuzumab²⁰ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²¹ Sorafenib (category 2B)²² Axitinib (category 2B)²³ Axitinib + avelumab for ACC (category 2B)²⁴ Erdafitinib for FGFR mutations or fusions and disease progression with at least one line of prior systemic therapy and no availability of an alternative systemic therapy (category 2B)²⁵ Lenvatinib for ACC (category 2B)²⁶ Pembrolizumab (for microsatellite instability-high [MSI-H], mismatch repair-deficient [dMMR], TMB-H [≥ 10 mut/Mb] tumors, or PD-L1 tumors)²⁷ Dabrafenib/trametinib for BRAF V600E-positive tumors²⁸ Selpercatinib for RET gene fusion-positive tumors²⁹

*13 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusionpositive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739. 14 Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol 2019;30:325-331. 15 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282.

16 Solomon B, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients with NTRK fusionpositive advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial. Poster presented at the European Society for Medical Oncology Congress, Madrid, Spain, October 20-24, 2023.

Hintergrund:

Two phase I/II studies including patients with advanced NTRK gene fusion-positive cancer (with 22%–38% being salivary gland tumors) showed promising objective response rates of 75% to 100% with the TRK inhibitor larotrectinib.^{710,711} A pooled analysis from a phase II trial and two phase I trials including 54 patients with NTRK gene fusion-positive cancer (13% being mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland) showed an objective response rate of 57.4% for entrectinib, another TRK inhibitor.⁷¹²

Finally, repotrectinib was evaluated in a phase I/II study including 88 patients with NTRK gene fusion-positive advanced solid tumors (48 previously treated with a TRK TKI, and 40 who were TRK TKI-naïve).⁷¹⁷ Eleven patients (12.5%) had a salivary gland tumor. The analysis showed an objective response rate of 58% for those who were TRK TKI-naïve, and 50% in those who were previously treated with a TRK TKI. The FDA approved larotrectinib, entrectinib, and repotrectinib for treatment of patients with NTRK gene fusion-positive tumors, and the panel also recommends these three NTRK therapy options for patients with recurrent NTRK gene fusion-positive salivary gland tumors and distant metastases.

Referenzen:

710. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
711. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30624546>.
712. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
717. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Annals of Oncology* 2023;34:S787-S788. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>.

NCCN, 2024 [14].

National Comprehensive Cancer Network

Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, vers. 3

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY		
Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC) ^p /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ^q		
Recurrence Therapy for Platinum-Sensitive Disease ^r (alphabetical order)	Other Recommended Regimens ^u	Useful in Certain Circumstances
Carboplatin/ gemcitabine ¹⁴ ± bevacizumab ^{k,s,t,15}	Capecitabine Carboplatin ¹⁴ Carboplatin/docetaxel ^{23, 24} Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{9,25}	Ifosfamide Irinotecan Melphalan Oxaliplatin Paclitaxel Paclitaxel, albumin bound Pemetrexed Vinorelbine
Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹⁶ ± bevacizumab ^{k,s,17}	Cisplatin ¹⁸ Cyclophosphamide Doxorubicin	
Carboplatin/paclitaxel ^{9,18} ± bevacizumab ^{k,s,19}		
Cisplatin/gemcitabine ²⁰		
Targeted Therapy (single agents)	Targeted Therapy	Targeted Therapy
Bevacizumab ^{k,s,21,22}	Niraparib/bevacizumab (category 2B) ^{k,26} Niraparib (category 3) ^{v,27} Olaparib (category 3) ^{w,28} Pazopanib (category 2B) ²⁹ Rucaparib (category 3) ^{x,30}	Dabrafenib + trametinib (for BRAF V600E-positive tumors) ^{z,32} Entrectinib or larotrectinib or repotrectinib ³³ (for NTRK gene fusion-positive tumors) ^z Mirvetuximab soravatansine-glyna/bevacizumab (for FRα-expressing tumors) (category 2B) ^{k,34} Selplerinib (for RET gene fusion-positive tumors) ^{z,35}
	Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Goserelin acetate Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen	For low-grade serous carcinoma: • Trametinib ³⁶ • Binimetinib (category 2B) ^{37,38} Hormone Therapy Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) Immunotherapy Dostarlimab-gdly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ^{z,39} Pembrolizumab (for MSI-H or dMMR solid tumors, or patients with TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ^{z,40}

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC) ¹⁰ /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ¹¹		
Recurrence Therapy for Platinum-Resistant Disease (alphabetical order)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Cytotoxic Therapy		
Cyclophosphamide (oral)/ bevacizumab ^{k,41}	Cytotoxic Therapy ¹⁴	Oxaliplatin
Docetaxel ⁴²	Capecitabine	Paclitaxel
Etoposide (oral) ⁴³	Carboplatin*	Paclitaxel, albumin bound
Gemcitabine ^{44,45}	Carboplatin/docetaxel*	Pemetrexed
Liposomal doxorubicin ^{44,45}	Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{9,*}	Sorafenib/topotecan ⁵¹
Liposomal doxorubicin/ bevacizumab ^{k,46}	Carboplatin/gemcitabine ¹⁴	Vinorelbine
Paclitaxel (weekly) ^{9,47}	± bevacizumab ^{k,s,t,15,*}	
Paclitaxel (weekly)/ bevacizumab ^{g,k,s,46}	Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹⁶	
Topotecan ^{48,49}	± bevacizumab ^{k,s,17,*}	
Topotecan/bevacizumab ^{k,s,46}	Carboplatin/paclitaxel ^{9,18}	
	± bevacizumab ^{k,s,19,*}	
Targeted Therapy (single agents)		
Bevacizumab ^{k,s,21,22}	Cyclophosphamide	
Mirvetuximab soravtansine-gynx (for FRα-expressing tumors [$\geq 75\%$ positive tumor cells])(category 1) ^{z,50,51}	Cyclophosphamide (oral)/pembrolizumab/bevacizumab ^{k,53,54}	
	Doxorubicin	
	Gemcitabine/bevacizumab ^{k,55}	
	Gemcitabine/cisplatin ^{20,*}	
	Ifosfamide	
	Irinotecan	
	Ixabepilone/bevacizumab (category 2B) ^{k,aa,56}	
	Meophalan	
	Targeted Therapy (single agents)	
	Niraparib (category 3) ^{y,27}	
	Olaparib (category 3) ^{w,28}	
	Pazopanib (category 2B) ²⁹	
	Rucaparib (category 3) ^{x,30}	
	Hormone Therapy	
	Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole)	
	Goserelin acetate	
	Leuprolide acetate	
	Megestrol acetate	
	Tamoxifen ^j	

*33 Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients with NTRK fusionpositive advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial. Ann Oncol. 2023;34:S787-S788.

NCCN, 2024 [19].

National Comprehensive Cancer Network

Uterine Neoplasms, vers. 3.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen

Empfehlungen

The NCCN Panel also recommends larotrectinib or entrectinib for NTRK gene fusion-positive endometrial tumors as a category 2B subsequent therapy option.

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA RECURRENT DISEASE ^{i,j}	
First-Line Therapy for Recurrent Disease ^k	Second-Line or Subsequent Therapy
Preferred	Other Recommended Regimens
<ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)^{l,7} Carboplatin/paclitaxel/pembrolizumab (except for carcinosarcoma) (category 1)^{c,d,m,8} Carboplatin/paclitaxel/dostarlimab-gxly (category 1)^{c,d,m,9} Carboplatin/paclitaxel/durvalumab (for dMMR tumors only) (category 1)^{c,d,m,10} Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^{d,h} (for HER2-positive uterine serous carcinoma)^{g,11} Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^{d,h} (for HER2-positive carcinosarcoma)^{g,11} 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/doxorubicin¹⁸ Cisplatin/gemcitabine¹⁹ Cisplatin Carboplatin Doxorubicin Liposomal doxorubicin Paclitaxel²⁰ Albumin-bound paclitaxel⁹ Topotecan Bevacizumab^{o,21} Tensirolimus²² Cabozantinib Docetaxel (category 2B) Ifosfamide (for carcinosarcoma) Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)²³ Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)
Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy)
<ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/docetaxel¹¹ Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,o,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> pMMR tumors <ul style="list-style-type: none"> Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,14} TMB-H tumors^p <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^{c,15} MSI-H/dMMR tumors^q <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^{c,16} Dostarlimab-gxly^{c,17}
Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy: after prior platinum-based therapy including neoadjuvant and adjuvant)	Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy)
<ul style="list-style-type: none"> MMR-proficient (pMMR) tumors <ul style="list-style-type: none"> Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,14} TMB-H tumors^p <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^{c,15} MSI-H/dMMR tumors^q <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^{c,16} Dostarlimab-gxly^{c,17} 	<ul style="list-style-type: none"> pMMR tumors <ul style="list-style-type: none"> Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,14} TMB-H tumors^p <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^c MSI-H/dMMR tumors^q <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab^{c,16} Dostarlimab-gxly^{c,17} Avelumab^c Nivolumab^{c,24} HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) <ul style="list-style-type: none"> Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²⁵ NTRK gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Larotrectinib Ertrectinib

SYSTEMIC THERAPY FOR UTERINE SARCOMA ^a (Clinical trials strongly recommended)	
Advanced, Recurrent/Metastatic or Inoperable Disease	
First-Line Therapy ^b	Second-Line or Subsequent Therapy
Preferred Regimens	Preferred Regimens
<ul style="list-style-type: none"> Doxorubicin Docetaxel/gemcitabine Doxorubicin/trabectedin (for LMS)¹ Doxorubicin/ifosfamide Doxorubicin/dacarbazine 	<ul style="list-style-type: none"> Trabectedin^c
Useful in Certain Circumstances	Other Recommended Regimens
<ul style="list-style-type: none"> Biomarker-directed therapy <ul style="list-style-type: none"> NTRK gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Larotrectinib Ertrectinib IMT with ALK translocation <ul style="list-style-type: none"> Crizotinib² Ceritinib³ Brigatinib^{4,5} Lorlatinib Alectinib PEComa <ul style="list-style-type: none"> Albumin-bound sirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> Gemcitabine/dacarbazine Gemcitabine/vinorelbine Dacarbazine Gemcitabine Epirubicin Ifosfamide Liposomal doxorubicin Pazopanib Temozolomide Eribulin (category 2B)
Useful in Certain Circumstances	Useful in Certain Circumstances
	<ul style="list-style-type: none"> Biomarker-directed therapy <ul style="list-style-type: none"> TMB-H tumors^d <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab Consider PARP inhibitors for BRCA-altered LMS^{e,6,7,9} <ul style="list-style-type: none"> Olaparib¹⁰ Rucaparib Niraparib PEComa <ul style="list-style-type: none"> Sirolimus Everolimus Tensirolimus

NCCN, 2024 [8].

National Comprehensive Cancer Network

Cervical cancer, vers. 4.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers „[7] zu entnehmen“

Empfehlungen

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER^a

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma		
Chemoradiation ^b	First-line Therapy ^{b,f}	Recurrent or Metastatic Disease
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin^{c,d,1} Carboplatin if patient is cisplatin intolerant^{c,d} Other Recommended Regimens (if cisplatin and carboplatin are unavailable) <ul style="list-style-type: none"> Capecitabine/mitomycin² Gemcitabine³ Paclitaxel^{4,5} 	Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> PD-L1-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{d,g,h,i,6} Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{d,g,h,i,6} Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,g,7} (category 1) Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,g} Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{8,9} Carboplatin/paclitaxel^{10,11} (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) Topotecan/paclitaxel/bevacizumab^{d,g,7,12} (category 1) Topotecan/paclitaxel¹² Cisplatin/topotecan¹² Cisplatin⁹ Carboplatin^{13,14} 	Second-line or Subsequent Therapy^j Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab for TMB-H tumors^{h,k} or PD-L1-positiveⁱ or MSI-H/dMMR tumors^{h,15} Tisotumab vedotin-tftv¹⁶ Cemiplimab^{h,17} Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab⁹ Paclitaxel^{14,18} Albumin-bound paclitaxel Docetaxel Fluorouracil Gemcitabine Pemetrexed Topotecan Vinorelbine Irinotecan Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> PD-L1-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab^{h,19} HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) <ul style="list-style-type: none"> Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²⁰ RET gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib NTRK gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> Larotrectinib Entrectinib

Hintergrund:

NTRK gene fusions are found in about 1% of all solid tumors. An integrated efficacy and safety analysis of patients with metastatic or locally advanced solid tumors harboring oncogenic NTRK1, NTRK2, and NTRK3 gene fusions treated with entrectinib in three ongoing, early-phase trials (ALKA-372-001, STARTRK-1, and STARTRK-2) showed durable and clinically meaningful responses with manageable safety profile.¹⁵⁰ The efficacy-evaluable population comprised of 54 adults with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors comprising ten different tumor types and 19 different histologies, including one patient with cervical sarcoma. Out of 54 patients, 31 (57%; 95% CI, 43.2–70.8) patients had an objective response, of which four (7%) were complete responses and 27 (50%) were partial responses. Median duration of response (DoR) was 10 months (95% CI, 7.1 – not estimable [NE]). In a long-term efficacy and safety analysis in 121 patients at median follow-up of 25.8 months, 61% reported complete or partial responses, median DoR was 20 months (95% CI, 10.1–19.9) and median PFS was 13.8 months (95% CI, 10.1–19.9).¹⁵¹ In another primary analysis, the efficacy and safety of larotrectinib was reported in 55 patients enrolled in three clinical studies who had locally advanced or metastatic tumors with NTRK gene fusions and had progressed on standard chemotherapy received previously. The three clinical trials included a phase 1 dose-finding study in adults, phase 1–2 dose-finding study in a pediatric population, and a phase 2, single-arm, basket trial.¹⁵² The overall response rate of Larotrectinib in these patients was 75% (95% CI, 61%–85%) with 13% complete response (CR) and 62% partial responses with median DoR and PFS not reached at the time. In a long-term follow-up analysis, out of 153 patients, 121 patients (79%; 95% CI, 72–85) had objective response with 16% having a CR, 63% with partial response, and 12% with a stable disease. The median DoR was 35.2 months (22.8 – NE) and the median PFS was 28.3 months.¹⁵³ Both larotrectinib and entrectinib are FDA-approved for NTRK gene fusion solid tumors for patients who have progressed following treatment or have no satisfactory standard therapy.^{154,155}

Referenzen:

150. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271–282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
151. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res 2022;28:1302–1312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35144967>.
152. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731–739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
153. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531–540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622>.
154. Marcus L, Donoghue M, Aungst S, et al. FDA Approval Summary: Entrectinib for the Treatment of NTRK gene Fusion Solid Tumors. Clin Cancer Res 2021;27:928–932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32967940>.

155. Scott LJ. Larotrectinib: First Global Approval. Drugs 2019;79:201-206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635837>

NCCN, 2024 [20].

National Comprehensive Cancer Network

Vulvar cancer, vers. 4.2024

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

SYSTEMIC THERAPY^{a,1}

Chemoradiation	First-line Therapy ^c	Advanced or Recurrent/Metastatic Disease
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/fluorouracil • If cisplatin or carboplatin are unavailable: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Capecitabine/mitomycin² ➢ Gemcitabine³ ➢ Paclitaxel^{4,5} 	Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^d • Cisplatin/paclitaxel • Carboplatin/paclitaxel • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (category 2B)^d Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin 	Second-line or Subsequent Therapy Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Cemiplimab^{6,7} • Erlotinib (category 2B)⁸ • Cisplatin/gemcitabine (category 2B) Useful in Certain Circumstances (Biomarker directed therapy) <ul style="list-style-type: none"> • TMB-high (TMB-H) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Pembrolizumab^{6,f,9} • PD-L1-positive <ul style="list-style-type: none"> ➢ Pembrolizumab^{6,g} • MSI-high (MSI-H)/MMR deficient (dMMR) tumors¹⁰ <ul style="list-style-type: none"> ➢ Pembrolizumab^{6,10} • HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki¹¹ • HPV-related tumors <ul style="list-style-type: none"> ➢ Nivolumab^{e,12} • NTRK gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> ➢ Larotrectinib ➢ Entrectinib

Hintergrund:

NTRK gene fusions lead to constitutively active tropomyosin receptor kinases (TRKs), which in turn promote development and progression of cancer. Approximately 0.3% of solid tumors express NTRK gene fusions, although expression varies widely by cancer type.¹⁷⁰ Entrectinib and larotrectinib are broadly active TRK inhibitors that are effective in patients with a variety of advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors.¹⁷⁰⁻¹⁷² In a primary analysis, the efficacy and safety of larotrectinib was reported in 55 patients enrolled in three clinical studies who had locally advanced or metastatic tumors with NTRK gene fusions and had progressed on standard chemotherapy received previously.¹⁷¹ The three clinical trials included a phase 1 dose-finding study in adults, phase 1/2 dose-finding study in the pediatric population, and a phase 2, single-arm, basket trial. The ORR of larotrectinib in these patients was 75% (95% CI, 61%-85%), with 22% complete response and 53% partial response with median duration of response and PFS not reached at the time. In a longterm follow-up analysis, out of 153 patients, 121 patients (79%; 95% CI, 72-85) had objective response with 16% having a complete response, 63% having a partial response, and 12% having stable disease. The median duration of response was 35.2 months (22.8-NE) and the median PFS was 28.3 months.¹⁷³ Similarly, entrectinib showed a durable and clinically meaningful response in 54 patients with advanced/metastatic NTRK gene fusion tumors enrolled in three phase 1/2 clinical trials with 57.4% ORR, 10.4-month median duration of response, and 11.2-month median PFS.¹⁷⁰ In a long-term efficacy and safety analysis in 121 patients at median follow-up of 25.8 months, 61% reported complete or partial responses, and median duration of response was 20 months (95% CI, 10.1-19.9). Both larotrectinib and entrectinib are FDA-approved for NTRK gene fusion solid tumors for patients who have progressed following treatment or have no satisfactory standard therapy. The NCCN Guidelines for Vulvar Cancer recommend larotrectinib and entrectinib as a secondline or subsequent, useful in certain circumstances option for NTRK gene fusion-positive tumors and recently changed the category of evidence from category 2B to category 2A.

Referenzen:

170. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
171. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
172. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol 2019;30:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30624546>.
173. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020;21:531-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622>.

NCCN, 2024 [13].

National Comprehensive Cancer Network

Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]), vers. 2.2025

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie, Recherche/Suchzeitraum, LoE / GoR ist der zuvor dargestellten NCCN-LL „Central Nervous System Cancers“ [7] zu entnehmen

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Selected Systemic Therapy for Occult Primaries: Adenocarcinoma^a

Regimens are listed in alphabetical order by category of preference.

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Preferred Regimens for Presumed GI Primary Site <ul style="list-style-type: none"> • CapeOX⁴ • FOLFIRI^{b,5-9} • mFOLFOX^{b,4,10} 	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine^{c,d,11,12} • Docetaxel and carboplatin¹³ • Docetaxel and cisplatin¹⁴ • Fluorouracil^{b,c,d,15-18} • Gemcitabine and carboplatin¹⁹ • Gemcitabine and docetaxel²⁰ • Irinotecan and carboplatin²¹ 	<p>Biomarker-Driven Therapy</p> <p><i>BRAF</i> V600E mutation-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + trametinib^{b,22} <p>dMMR/MSI-H tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostarlimab-gxly^{f,g,23} • Pembrolizumab^{f,24-26} <p><i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrectinib^{h,27} • Larotrectinib^{h,28} • Repotrectinib^{h,29} <p>TMB-high (TMB-H) (≥ 10 mut/Mb) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{f,24-26,30} <p>HER2-positive (IHC 3+) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^{i,31} <p>RET gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib^{j,32} <p>Cytotoxic Chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX^{b,c,k,33} • Irinotecan and gemcitabine^{l,34} • mFOLFIRINOX^{b,c,k,35,36} • Paclitaxel, carboplatin, and etoposide^{k,37}

^a Consider programmed death ligand 1 (PD-L1) testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease.

^b Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin.

^c For patients with presumed gastrointestinal (GI) primary site.

^d These regimens can be given with concurrent radiation.

^e For patients with *BRAF* V600E mutation-positive unresectable or metastatic solid tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

^f [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^g For patients with recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options. Note, patients who had received prior immune checkpoint inhibitor therapy were excluded from the dostarlimab-gxly clinical trial.

^h For patients with *NTRK* gene fusion-positive tumors without a known acquired resistance mutation, that are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and that have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

ⁱ For patients with advanced or metastatic solid tumors that progressed on or following prior systemic treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^j For patients with advanced or metastatic solid tumors that progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.

^k Only for patients with PS ECOG 0–1.

^l For patients ineligible to receive platinum-based chemotherapy.

For Squamous Cell Carcinoma see [OCC-B 8 of 14](#)

[References on OCC-B 13 of 14](#)

OCC-B

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Selected Systemic Therapy for Occult Primaries: Squamous Cell Carcinoma^a

Regimens are listed in alphabetical order by category of preference.

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin and paclitaxel^{1,2} • mFOLFOX₆^{b,4,10} 	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine^{d,11,12} • Cisplatin and fluorouracil^{d,38-40} • Docetaxel and carboplatin⁴¹ • Docetaxel and cisplatin^{14,42} • Fluorouracil^{b,d,15-18} • Gemcitabine and carboplatin¹⁹ • Gemcitabine and cisplatin³ • Paclitaxel and cisplatin⁴³ 	<p>Biomarker-Driven Therapy</p> <p><i>BRAF V600E</i> mutation-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + trametinib^{e,22} <p>NTRK gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrectinib^{h,27} • Larotrectinib^{h,28} • Repotrectinib^{h,29} <p>HER2-positive (IHC 3+) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^{i,31} <p>RET gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib (category 2B)^{j,32} <p>dMMR/MSI-H tumors or TMB-H (≥ 10 mut/Mb) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{f,24-26,30} <p>Cytotoxic Chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil^{k,44}

^a Consider programmed death ligand 1 (PD-L1) testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease.

^b Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin.

^c These regimens can be given with concurrent radiation.

^d For patients with *BRAF V600E* mutation-positive unresectable or metastatic solid tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

^e NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

^f For patients with *NTRK* gene fusion-positive tumors without a known acquired resistance mutation, that are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and that have no satisfactory alternative treatments that have progressed following treatment.

^g For patients with advanced or metastatic solid tumors that progressed on or following prior systemic treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^h For patients with advanced or metastatic solid tumors that progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.

ⁱ Only for patients with PS ECOG 0–1.

^j For patients ineligible to receive platinum-based chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[Continued on OCC-B 9 of 14](#)

[References on OCC-B 13 of 14](#)

OCC-B

*27 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271–282. Erratum in Lancet Oncol 2020;21:e70; Lancet Oncol 2020;21:e341; Lancet Oncol 2020;21:e372; and Lancet Oncol 2021;22:e428.

28 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusionpositive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731–739.

29 Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. Repotrectinib in patients with *NTRK* fusionpositive advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer: update from the phase 1/2 TRIDENT-1 trial [abstract]. Eur Soc Med Onc Congress 2023;34(Suppl 2):Abstract 1372P.

Hintergrund:

Entrectinib and larotrectinib (TRK-directed TKIs), and repotrectinib (a nextgeneration ROS1 and TRK-directed TKI), are used as single agents in patients with *NTRK* gene fusion-positive tumors without a known acquired resistance mutation, that are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and that have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment. A pooled analysis of three clinical trials (two phase 1 trials [ALK-372-001 and STARTRK-1] and one phase 2 trial [STARTRK-2]) evaluated the activity of entrectinib in 54 patients aged ≥ 18 years with *NTRK* gene fusion-positive solid tumors.⁴⁵ Thirty one participants (57%; 95% CI 43.2–70.8%) had an objective response, of which 4 (7%) and 27 (50%) had a complete response and partial response, respectively. The average duration of response was 10 months. To evaluate the efficacy of larotrectinib on *NTRK* gene fusionpositive solid tumors, 55 patients were enrolled in one of three protocols: a phase 1 study involving adults, a phase 1–2 study involving children, or a phase 2 study involving adolescents and adults.⁴⁴ ORR was 75% (95% CI, 61–85) at the primary data cutoff date. Seven (13%) patients had a complete response, 34 (62%) had a partial response, and 7 (13%) had stable disease. At 1 year, 71% of participants continued to have a response and 55% remained progression free. The ongoing phase I/II TRIDENT-1 trial evaluated the safety and efficacy of repotrectinib in TKInaïve and TKI-pretreated ROS1 and *NTRK* gene fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumors.¹⁸⁵ Of the total participants in the study (TKI-naïve: n = 40; TKI-pretreated: n = 48), one (n = 1) had CUP in the TKI-pretreated cohort. The primary endpoint of TRIDENT-1 was confirmed ORR and results showed an ORR of 50% (95% CI, 35–65) in the TKI-pretreated cohort (Clinical Trial ID: NCT03093116).

Referenzen:

44. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731–739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

45. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
185. Solomon BJ, Drilon A, Lin JJ, et al. 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial [abstract]. Annals of Oncology 2023;34: Abstract S787-S788. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2024) am 02.12.2024

#	Suchfrage
1	secretory:ti,ab,kw
2	[mh "breast neoplasms"[mj]]
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 AND (#2 OR #3)
5	[mh "fibrosarcoma"]
6	(DFSP OR dermatofibrosarcoma OR fibrosarcoma*):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	[mh "nevus, spindle cell"]
9	((pigmented AND spindle) OR reed) AND (nevus OR neve* OR nevi):ti,ab,kw
10	#8 OR #9
11	[mh "adenoma, pleomorphic"]
12	#3 AND (pleomorphic adenoma* OR salivary gland):ti,ab,kw
13	#11 OR #12
14	[mh "thyroid cancer, papillary"]
15	#3 AND (thyroid AND papillary):ti,ab,kw
16	#14 OR #15
17	[mh "thyroid neoplasms"[mj]]
18	#3 AND (thyroid AND differentiated):ti,ab,kw
19	#17 OR #18
20	[mh "nephroma, mesoblastic"]
21	(mesoblastic AND nephroma*):ti,ab,kw
22	#20 OR #21
23	[mh glioma[mj]]
24	glioma:ti,ab,kw
25	((high OR III OR 3 OR IV OR 4) AND grade*):ti,ab,kw
26	(#23 OR #24) AND #25
27	[mh "carcinoma, mucoepidermoid"]
28	mucoepidermoid*:ti,ab,kw
29	#27 OR #28
30	(solid tumor OR solid tumors OR solid tumour*):ti,ab,kw
31	((agnostic OR independent) AND (tumor OR tumors OR tumour* OR tissue OR histology)):ti,ab,kw
32	#30 OR #31
33	[mh "oncogene proteins, fusion"]
34	((oncogen* OR oncoprotein*) AND (driv* OR fusion*)):ti,ab,kw
35	[mh "receptor, trkA"]
36	[mh "receptor, trkB"]
37	[mh "receptor, trkC"]

38	[mh "TFG protein, human"]
39	((*TRK* OR ((neurotrophic AND tyrosine AND receptor* AND kinase*) AND (fusion* OR alteration* OR fused OR gene* OR rearrange*)))):ti,ab,kw
40	(*TRK* AND (fusion OR fused)):ti,ab,kw
41	((Proto-Oncogene* AND trk) OR c-trk Protein* OR BDNF OR Brain Derived Neurotrophic Factor):ti,ab,kw
42	#3 AND (#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41)
43	#4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #29 OR #32 OR #42
44	#43 with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews und Leitlinien in PubMed am 02.12.2024

verwendeter Suchfilter für Systematic Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchschritt
Leitlinien	
1	secretory breast carcinoma[nm]
2	mammary analogue secretory carcinoma[mh]
3	secretory[tiab] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	fibrosarcoma[majr]
6	DFSP[ti] OR dermatofibrosarcoma[ti] OR fibrosarcoma*[ti]
7	#5 OR #6
8	(nevus, spindle cell[majr] AND skin neoplasms[mh]) OR (nevus, spindle cell[mh] AND skin neoplasms[majr])
9	((pigmented[tiab] AND spindle[tiab]) OR reed[tiab]) AND (nevus[tiab] OR neve*[tiab] OR nevi[tiab])
10	#8 OR #9
11	(adenoma, pleomorphic[majr] AND salivary gland neoplasms[mh]) OR (adenoma, pleomorphic[mh] AND salivary gland neoplasms[majr])

#	Suchschritt
12	(pleomorphic adenoma*[tiab] OR salivary gland[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
13	#11 OR #12
14	thyroid cancer, papillary[majr]
15	(thyroid[tiab] AND papillary[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
16	#14 OR #15
17	(thyroid neoplasms[majr] AND cell differentiation[mh]) OR (thyroid neoplasms[mh] AND cell differentiation[majr])
18	(thyroid[tiab] AND differentiated[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
19	#17 OR #18
20	nephroma, mesoblastic[mh]
21	mesoblastic[tiab] AND nephroma*[tiab]
22	#20 OR #21
23	glioma[majr]
24	glioma*[ti]
25	(high[tiab] OR III[tiab] OR 3[tiab] OR IV[tiab] OR 4[tiab]) AND grade*[tiab]
26	(#23 OR #24) AND #25
27	carcinoma, mucoepidermoid[majr]
28	mucoepidermoid*[ti]
29	low[tiab] AND grade*[tiab]
30	(#27 OR #28) AND #29
31	solid tumor[tiab] OR solid tumors[tiab] OR solid tumour*[tiab]
32	(agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti])
33	#31 OR #32
34	"oncogene proteins, fusion"[mh]
35	(oncogen*[tiab] OR oncoprotein*[tiab]) AND (driv*[tiab] OR fusion*[tiab])
36	"receptor, trkA"[mh]
37	"receptor, trkB"[mh]
38	"receptor, trkC"[mh]
39	"TGF protein, human"[nm]

#	Suchschritt
40	((NTRK*[tiab] OR (neurotrophic[tiab] AND tyrosine[tiab] AND receptor*[tiab] AND kinase*[tiab])) AND (fusion*[tiab] OR alteration*[tiab] OR fused[tiab] Or gene*[tiab] OR rearrange*[tiab]))
41	TRK[tiab] AND (fusion[tiab]OR fused[tiab])
42	TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab] OR (Proto-Oncogene*[tiab] AND trk[tiab]) OR c-trk Protein*[tiab] OR BDNF[tiab] OR Brain Derived Neurotrophic Factor[tiab]
43	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
44	(#43) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
45	#4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #30 OR #33 OR #44
46	(#45) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
47	((#46) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
48	(#47) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
Systematische Reviews	
49	(#45) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
50	(#49) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab])) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR

#	Suchschritt
	reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
51	((#50) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
52	#51 NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	Systematische Reviews ohne Leitlinien
53	#52 NOT #48

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.12.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bazhenova L, Ismaila N, Abu Rous F, Alluri K, Freeman-Daily J, Halmos B, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2024.2. *J Clin Oncol* 2024;JCO2402133.
2. **Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr., et al.** 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337-386.
3. **Gajjar A, Mahajan A, Abdelbaki M, Anderson C, Antony R, Bale T, et al.** Pediatric central nervous system cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(12):1339-1362.
4. **Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al.** Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(17):1909-1941.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Living Guideline, Vers. 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2024-03.pdf.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Biliary tract cancers, vers. 5.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2023. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Central nervous system cancers, vers. 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Cervical cancer, vers. 4.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Colon cancer, vers. 5.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Gastric cancer, vers. 4.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Head and neck cancers, vers. 1.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Hepatocellular carcinoma, vers. 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN

Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf.

13. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Occult primary (cancer of unknown primary [CUP]), vers. 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf.
14. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, vers. 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
15. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pancreatic adenocarcinoma, vers. 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
16. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Rectal cancer, vers. 4.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
17. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Small bowel adenocarcinoma, vers. 5.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf.
18. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Soft tissue sarcoma, vers. 4.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 03.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Uterine neoplasms, vers. 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
20. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Vulvar cancer, vers. 4.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 04.12.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf.
21. **Owen DH, Ismaila N, Freeman-Daily J, Roof L, Singh N, Velazquez AI, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2024.1. *J Clin Oncol* 2024;42(20):e44-e59.
22. **Segura PP, Quintela NV, García MM, Del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, et al.** SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clin Transl Oncol* 2023;25(9):2634-2646.
23. **Singh N, Temin S, Baker S Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3310-3322.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in

Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

