



**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: 2026-B-073-z Selpercatinib**

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

### Selpercatinib

[zur Behandlung von fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven 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.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Arzneimittel zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms werden nicht berücksichtigt.  
Es gibt keine weiteren explizit zur Behandlung von RET-Fusions-positiven Tumoren zugelassenen Arzneimittel.

Angesichts des vorliegenden Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes erscheint eine Recherche und Information über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2026-B-073z (Beratung nach § 35a SGB V)  
Selpercatinib**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 27. April 2026

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen .....	32

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CUP	Cancers of Unknown Primary
dMMR	Mismatch repair deficient
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI/CI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MSI-H	Microsatellite instability-high
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PS	Performance status
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur einen begrenzten klinischen Nutzen bieten oder bereits ausgeschöpft sind.

*Hinweis zur Synopse:*

*Die Recherche und Synopse der Evidenz wurden aufgrund der histologieunabhängigen, tumoragnostischen Indikation erweitert. Entsprechend wurde eine zusätzliche orientierende Recherche durchgeführt, um jene Tumore festzuhalten, welche die höchste Prävalenz der RET-Fusionen aufweisen. Diese sind (exklusive Schilddrüsenkarzinom): NSCLC, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Neuroendokrine Tumore sowie Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor [5, 14].*

*Für pädiatrische Patienten und Patientinnen erfolgte die Auswahl an Indikationen anhand der im CHMP-Meeting vom 23.03.2026 [2] für die Zulassungserweiterung genannten pivotalen Studie LIBRETTO-121 [1]. In dieser Studie wurden Teilnehmende mit RET positiven medullären und papillaren Schilddrüsenkrebs, Myofibromatose, Fibrosarkom und Weichteilsarkom eingeschlossen.*

*In dieser Evidenzsynopse werden relevante Publikationen zu den oben genannten RET positiven Tumoren dargestellt, mit Ausnahme der Indikation Schilddrüsenkarzinom. Hierzu wird auf die Evidenzsynopsen 2026-B-071z und 2026-B-072z verwiesen.*

*Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation RET-Fusions-positive solide Tumore 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. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine iterative Suche nach Leitlinien auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen nach den Indikationen NSCLC, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Neuroendokrine Tumore, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor, Myofibromatose, Fibrosarkom und Weichteilsarkom.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 16.04.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1037 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und

englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext 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 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Cochrane Reviews**

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

#### **3.2 Systematische Reviews**

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

#### Pädiatrische Patientinnen und Patienten (≥ 2 Jahre)

Es konnten keine geeigneten Leitlinien identifiziert werden.

#### Erwachsene Patientinnen und Patienten

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).**

*Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, S3-Leitlinie [online]-Konsultationsfassung Version 5.01 – April 2026. AWMF-Registernummer: 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2026: geplante Veröffentlichung; k. A.*

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie, 2025 [3, 4].**

*Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))*

*Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 4.0*

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Trifft teilweise zu (Hinweis: Die systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wurde in der Leitlinienversion 2 dargestellt (s. sonstige methodische Hinweise).).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Trifft zu (Hinweis: Living Guideline: Jährliche Überprüfung der Inhalte und regelmäßige Ergänzung).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Für die in der Version 4 überarbeiteten Themen wurden neben Hinweisen der Experten\*innen auf neue Studienergebnisse neue oder geänderte Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (AMNOG) sowie die Ergebnisse einer internationalen "Living"-Leitlinie zum Lungenkarzinom (ASCO-Living-Guideline zum NSCLC Stadium IV) zur Themenpriorisierung berücksichtigt.
- Nutzung von Recherchen und Datenextraktionen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) erfolgt sind: Es erfolgte eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.
- Zu einigen Fragestellungen können vergleichende Studiendaten aus den AMNOG-Dokumenten als Grundlage einer Evidenzbewertung bzgl. Nutzen und Schaden

gegenüber einer Vergleichsintervention verwendet werden. Zu anderen Fragestellungen sind die entsprechenden AMNOG-Verfahren entweder noch nicht abgeschlossen, noch nicht gestartet oder erlauben keine Wirksamkeitsaussagen aufgrund fehlender direkter Vergleiche.

- Dort wo keine vergleichenden Daten aus dem AMNOG-Verfahren vorliegen oder ein Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist, erfolgte die Bearbeitung der Fragen zunächst im Expertenkonsens.

#### LoE/GoR

- Hinweis: Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sowie zu einzelnen Fragen das GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

**Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

**Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Es konnten zudem Statements zu Fragestellungen gebildet werden, für die entweder keine randomisierten Studien oder nur heterogene Evidenz vorhanden waren. Diese Statements wurden auf Grundlage von Expertenmeinungen oder Studienergebnissen gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens als Statement oder als Expertenkonsens verabschiedet.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Es handelt sich um eine weitere Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, deren Version 1 aus dem Jahr 2018 ist. Für die Aktualisierung ausgewählter Fragestellungen in der Version 2 von 2022 sind systematische Recherchen sowie Evidenzberichte

angegeben. Für die Version 3 wurden im Rahmen des Übergangs in eine „Living-Guideline“ mit jährlichen Updates Themen bzw. Schlüsselfragen formuliert für die systematische Recherchen durchgeführt werden sollten. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sollten die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert werden. Diese konnten dem nun vorliegenden Leitlinienreport zur Version 4 nicht entnommen werden.

- Der vorliegenden Version 4 ist kein Hinweis auf systematische Literaturrecherchen zu entnehmen. Für die in Version 4 überarbeiteten Themen wurden lediglich Recherchen auf den Webseiten des G-BA und IQWiG durchgeführt. Sofern keine vergleichenden Daten aus abgeschlossenen AMNOG Verfahren vorlagen, erfolgte die Bearbeitung im Expertenkonsens.
- Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.
- Mit der Version 4 wurden die folgenden für die Behandlung des Lungenkarzinoms relevanten Kapitel aktualisiert: Kapitel "NSCLC I und II" (Kapitel 8.3): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien, Kapitel „NSCLC Stadium III“ (Kapitel 8.5): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien, Kapitel „NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums.

## Empfehlungen

### 8.6.9 Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

RET-Fusionen finden sich in ca. 1-2 % der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge. Eine Testung vor Beginn der Erstlinientherapie ist obligat.

8.147	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
<b>EK</b>	Patienten mit NSCLC Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion sollte eine Erstlinientherapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib) angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.148	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
<b>EK</b>	Bei oligoproredienten Fällen soll die Möglichkeit einer Lokalthherapie 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

Die Tyrosinkinaseinhibitoren Selpercatinib und Prasetinib sind in der EU zur Behandlung des RET Fusionspositiven fortgeschrittenen NSCLC, das zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurde, unabhängig von der Therapielinie, zugelassen. Angesichts der hohen Wirksamkeit, der ausgezeichneten Verträglichkeit und der ZNS- Wirksamkeit dieser Substanzen, sollte die RET-Inhibitor-Therapie bereits in der Erstlinie empfohlen werden.

Der Zulassung von Selpercatinib lag eine Phase I/II Studie in therapienaiven und rezidierten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion zugrunde [1288]. In 105 mit Platin-haltiger Chemotherapie

vorbehandelten Patienten war die ORR 64% (95% CI 54-73), die mittlere Dauer des Ansprechens (DOR) war 17.5 Mon. (95% CI 12.0 – n.e.). In 39 therapienaiven Patienten war die ORR 85% (95% CI 70-94) und 90% waren nach 6 Monaten ohne Progress. Bei 11 Patienten mit ausmessbaren ZNS-Metastasen war die Ansprechrate 91% (95% CI 59-100). Die Therapie war gut verträglich, die häufigsten Grad 3,4 Nebenwirkungen waren Leberwerterhöhung, Hyponatriämie und Lymphopenie. Nur 2% der Patienten brachen die Therapie wg. Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen ab.

In einer randomisierten Phase III Studie [1291] wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie entweder mit Selpercatinib oder mit Platin-basierter Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab behandelt. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) betrug für Selpercatinib 24.8 Monate (95% CI 16.9 – n.e.) vs. 11.2 Monate (95% CI 8.8 – 16.8)(HR 0.46; 95% CI 0.31-0.70, p<0.001). Der Vorteil für Selpercatinib gegenüber dem Kontrollarm betrug für die ORR 84% CI 76-90) vs. 65% (95% CI, 54-75). Die HR für die Zeit bis zur Progression im ZNS betrug 0.28 (95% CI, 0.12-0.68). Die Ergebnisse zur Überlegenheit von Selpercatinib waren in der intention-to-treat-pembrolizumab Population vergleichbar der Gesamtpopulation. Das Nebenwirkungsspektrum entsprach dem bereits bekannten (s.o.).

Der RET-Inhibitor Pralsetinib zeigte in einer Phase-I/II-Studie vergleichbare Ergebnisse [1292], [1293], [1294], [1295], [1296]. Bei 281 Patienten mit fortgeschrittenem RET Fusions-positivem NSCLC war das ORR (primärer Endpunkt) 72% (95% CI, 54-75) in der Erstlinie und 59% (95% CI, 80-136) nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie. Das PFS betrug 13.0 und 16.5 Monate, die intrakranielle Ansprechrate 70% bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen. Die häufigsten Grad 3-4 treatment-related adverse events (TRAEs) waren Neutropenie (18%), arterielle Hypertonie (10%), Serum-CK Erhöhung (9%) und Lymphopenie (9%). Die Abbruchrate betrug 7%.

#### Referenzen

1288 Drilon A, Oxnard G, Tan D, Loong H, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846060/>

1291 Zhou C, Solomon B, Loong H, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1839-1850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870973/>

1292 Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, Doebele RC, Kim D, Baik CS, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37:9008-9008. URL: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.9008](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008)

1293 Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik C, Tan D, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973665/>

1294 Gainor J, Curigliano G, Kim D, Lee D, Besse B, Baik C, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):959-969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118197/>

European Medicines Agency. Fachinformation Gavreto. Anhang I: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. 2021; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_de.pdf) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+). 2022; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/>

1295. European Medicines Agency. Fachinformation Gavreto. Anhang I: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. 2021; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_de.pdf)

1296. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+). 2022; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/>

---

#### Puri S et al.,2026 [15].

ASCO

Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline - 2026.3.0

## Zielsetzung/Fragestellung

(1) What are the most effective first-line treatment options based on targetable driver alterations? (2) What are the most effective second-line and subsequent treatment options based on these driver alterations?

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: October 24, 2025

## LoE/GoE

TABLE A2. Evidence Quality and Recommendation Rating Definitions

Term	Definition
Evidence quality	
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.
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.
Conditional	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.

NOTE. GRADE Handbook<sup>178</sup>

## Sonstige methodische Hinweise

- The ASCO Expert Panel and guidelines staff will work with co-chairs to conduct a formal review of emerging literature every 2 weeks to assess the necessity and scope of updates.

## Empfehlungen

### RET rearrangement

2.15. For patients who have not received a RET inhibitor, clinicians should offer selpercatinib or pralsetinib.

- Evidence quality: Moderate
- Strength of recommendation: Strong

## Hintergrund

Literature review update.

This recommendation remains unchanged. Selpercatinib is a first-in-class, highly selective, and potent CNS-active RET kinase inhibitor. An analysis of patients with RET fusion-positive NSCLC (69 treatment-naive and 247 with prior platinum-based chemotherapy) enrolled to the phase I/II, single-arm, open-label LIBRETTO-001 study of selpercatinib in patients with RET-altered cancers demonstrated that in the platinum chemotherapy pretreated population, the ORR was 61% (95% CI, 55 to 67) with 7% CR, median DoR of 28.6 months (95% CI, 20.4 to NE), and median PFS of 24.9 months. In 26 patients with measurable baseline CNS metastasis, the intracranial ORR was 85% (95% CI, 65 to 96) with 27% CR. The full safety population included 796 patients, and the safety profile of selpercatinib was consistent with previous reports. 78

The ARROW phase I/II multicohort, open-label study enrolled 233 patients between March 2017 and May 2020 (data cutoff prior to publication) with RET fusion-positive NSCLC. 92 patients had previous platinum-based chemotherapy. ORR in evaluable pretreated patients was 61% (95% CI, 50 to 71) with 6% CR. Intracranial responses were seen in all nine patients with measurable baseline intracranial metastases. Fifty-six percent of patients had an intracranial response, and the DoR was NR, with estimates of ongoing intracranial response at 6 months of 80% and at 12 months projected to be 53%. The most common TRAEs (>20%) included elevated transaminases, neutropenia, anemia, asthenia, and constipation; grade 3 or higher TRAEs were neutropenia (18%), hypertension (11%), and anemia (10%), with no treatment-related deaths. Serious TRAEs were reported in 55 (24%) patients and most commonly (>2%) included pneumonia (10 [4%]), pneumonitis (10 [4%]), anemia (five [2%]), and neutropenia (five [2%]). Eighty-nine (38%) patients had dose reductions secondary to TRAEs. 78 Recent information from an ad hoc analysis of the ongoing phase III AcceleRET-Lung study of first-line pralsetinib compared to standard-of-care chemotherapy 6 immunotherapy reported higher rates of severe and fatal infection including severe opportunistic infections in the pralsetinib arm prompting a cautionary letter to health authorities by the sponsor. 79 Before the availability of selective RET inhibitors, multi-kinase inhibitors such as vandetanib, cabozantinib, sunitinib, and lenvatinib were evaluated in patients with RET-rearranged NSCLC. 125 Objective response rates were generally below 30%, and median PFS was <6 months. Given their nonselective kinase inhibition, these agents are associated with a higher incidence of off-target toxicities. The clinical role of multikinase inhibitors in the landscape of RET fusion therapy remains uncertain.

Clinical interpretation.

In the second-line setting for RET fusion-positive advanced NSCLC, selpercatinib and pralsetinib both deliver high response rates with durable benefit after prior therapy. In pretreated patients, both agents demonstrate impressive responses, with ORR approximately 61%. Selpercatinib demonstrated some CRs with strong median DoR (28.6 months) and median PFS of 24.9 months. Impressive intracranial ORR (approximately 85%) was also observed. Pralsetinib was also associated with CNS activity and 56% of patients had intracranial responses. Toxicities differed between these agents with concerns of the incidence of severe opportunistic infection with pralsetinib. In previously treated patients with RET fusion-positive NSCLC, selpercatinib or pralsetinib could be offered with choice between agents guided by availability, comorbidities, and toxicity management requirements.

For recommendations with multiple treatment options of the same evidence quality and strength of recommendation, the decision of which agent to offer should be tailored to each patient incorporating both efficacy and toxicity. All biomarkers should be available at the time of decision making. For second-line and subsequent therapies, due to development of potentially targetable resistance mechanisms, every effort should be made to assess for presence of new mutation by tissue and/ or blood NGS testing. If patients have received all targeted options, or if no targeted options are available, clinicians may offer standard therapy following the nondriver alteration guideline.

## Referenzen

78. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al: First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *N Engl J Med* 389:1839-1850, 2023
79. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al: Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:813-824, 2020
80. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, et al: Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: Updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 41:385-394, 2023
81. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al: Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): A multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 22:959-969, 2021
82. Poumeaud F, Jaffrelot M, Gomez-Roca C, et al: A double-edged sword: Unusual multiple severe infections with pralsetinib: A case report and literature review. *Front Med (Lausanne)* 11:1402902, 2024

## National Comprehensive Cancer Network, 2025 [8]

NCCN

Neuroendocrine and Adrenal Tumors - Version 3.2025

### Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines discuss the diagnosis and management of both sporadic and hereditary neuroendocrine and adrenal tumors and are intended to assist with clinical decision-making. Most of the guideline sections pertain to well-differentiated, low- to intermediate-grade tumors, although well differentiated high-grade tumors and poorly differentiated/large or small cell carcinomas are also addressed.

### Methodik

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

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

#### LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

## Empfehlungen

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC ANTI-TUMOR THERAPY Extrapulmonary Poorly Differentiated: Neuroendocrine Carcinoma/Large or Small Cell Carcinoma/ Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasm

Extrapulmonary Poorly Differentiated: Neuroendocrine Carcinoma/Large or Small Cell Carcinoma/Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasm		
Resectable disease	Locoregional unresectable disease: Chemoradiation (concurrent/sequential)	Locoregional unresectable/metastatic disease: Systemic therapy <sup>d</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin + etoposide<sup>30</sup></li> <li>• Cisplatin + etoposide<sup>15</sup></li> <li>• FOLFIRI</li> <li>• FOLFOX</li> <li>• Temozolomide ± capecitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine (when etoposide + platinum is not feasible)</li> <li>• Carboplatin + etoposide</li> <li>• Cisplatin + etoposide</li> </ul>	<p>Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin + etoposide<sup>30</sup></li> <li>• Cisplatin + etoposide<sup>15</sup></li> <li>• Carboplatin + irinotecan</li> <li>• Cisplatin + irinotecan</li> <li>• FOLFIRI</li> <li>• FOLFIRINOX<sup>31-33</sup></li> <li>• FOLFOX</li> <li>• Temozolomide ± capecitabine</li> </ul> <p>Immunotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab<sup>o</sup> (if MSI-H, dMMR, or TMB-H tumors [≥10 mut/Mb])</li> <li>• Nivolumab + ipilimumab<sup>p,28,29,34,35</sup> (category 2B) (only for metastatic disease with progression)</li> </ul> <p>Targeted therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)<sup>r,36</sup></li> <li>• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)<sup>s,37,38</sup></li> <li>• Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)<sup>s,37,39</sup></li> <li>• Repotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)<sup>t,s,40</sup></li> <li>• Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)<sup>u,41</sup></li> </ul>

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC ANTI-TUMOR THERAPY Pheochromocytoma/Paraganglioma

Pheochromocytoma/Paraganglioma	
Locally Unresectable	Distant Metastases
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial</li> <li>• Belzutifan</li> <li>• Cabozantinib<sup>50</sup></li> <li>• High-specific-activity (HSA) iobenguane I-131<sup>z</sup> or other 131I-MIBG (requires prior positive MIBG scan)</li> <li>• Selpercatinib<sup>u</sup></li> <li>• Sunitinib 37.5 mg once daily<sup>51</sup></li> <li>• Systemic chemotherapy (CVD [cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine] or temozolomide)</li> <li>• PRRT with lutetium Lu 177 dotatate (if SSTR-positive)<sup>aa,bb,52,53</sup> (NE-J)</li> <li>• SSAs (octreotide LAR or lanreotide)<sup>g,cc,dd</sup> (if SSTR-positive)<sup>aa</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial</li> <li>• Belzutifan</li> <li>• Cabozantinib<sup>50</sup></li> <li>• HSA iobenguane I-131<sup>z</sup> or other 131I-MIBG (requires prior positive MIBG scan)</li> <li>• Selpercatinib<sup>u</sup></li> <li>• Sunitinib 37.5 mg once daily<sup>51</sup></li> <li>• Systemic chemotherapy (CVD or temozolomide)</li> <li>• PRRT with lutetium Lu 177 dotatate (if SSTR-positive)<sup>aa,bb,52,53</sup> (NE-J)</li> <li>• SSAs (octreotide LAR or lanreotide)<sup>g,cc,dd</sup> (if SSTR-positive)<sup>aa</sup></li> </ul>

<sup>u</sup> Selpercatinib can be considered for patients with RET gene fusion-positive tumors that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.

Selpercatinib was evaluated in the multicohort phase I/II LIBRETTO-1 study in patients with RET fusions.<sup>465</sup> Out of 6 patients with PCC (5 of whom had MEN2 syndrome), a PR/CR was reported in 4 patients and stable disease was reported in 2 patients.

41 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

## National Comprehensive Cancer Network, 2026 [11]

### NCCN

#### Pancreatic Adenocarcinoma – Version 1.2026

### Zielsetzung/Fragestellung

In the NCCN Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma, the diagnosis and management of adenocarcinomas of the exocrine pancreas are discussed; neuroendocrine tumors are not included.

## Methodik

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

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

### LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

### Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

# Empfehlungen

## Locally Advanced Disease

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Locally Advanced Disease (First-Line Therapy) <sup>g</sup>			
	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<b>Good PS 0–1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin-bound Paclitaxel/Gemcitabine<sup>1,7</sup></li> <li>FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX<sup>c,f,1,8</sup></li> <li>NALIRIFOX (Liposomal Irinotecan/Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin)<sup>9,9</sup></li> </ul> <p><i>Only for known BRCA1/2 or PALB2 mutations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cisplatin/Gemcitabine<sup>10,11</sup></li> <li>FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX<sup>c,f,1,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capecitabine/Gemcitabine<sup>12</sup></li> <li>Erlotinib/Gemcitabine<sup>h,13</sup></li> <li>Gemcitabine</li> <li>Albumin-bound Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine<sup>14,15</sup> (category 2B)</li> <li>Capecitabine (category 2B)</li> <li>CAPEOX (Capecitabine/Oxaliplatin)<sup>16</sup> (category 2B)</li> <li>Continuous infusion Fluorouracil (category 2B)</li> <li>GTX (Gemcitabine fixed-dose-rate/Docetaxel/Capecitabine)<sup>17</sup> (category 2B)</li> <li>OFF (Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin)<sup>18</sup> (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induction chemotherapy with any of the preferred/other regimens (≥4 to 6 cycles) followed by chemoradiation<sup>a,i</sup> or SBRT<sup>19</sup> in selected patients (locally advanced disease without systemic metastases)<sup>20</sup></li> <li>Chemoradiation<sup>a,i</sup> or SBRT<sup>1</sup> (in patients who are not candidates for induction chemotherapy)</li> <li>Dabrafenib/Trametinib (if BRAF V600E mutation-positive)<sup>21,22</sup></li> <li>Entrectinib or Larotrectinib or Repotrectinib<sup>23</sup> (if NTRK gene fusion-positive)</li> <li>Pembrolizumab<sup>k,24</sup> (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])</li> <li>Selpercatinib (if RET gene fusion-positive)</li> </ul>

<sup>a</sup> Chemoradiation (PANC-G 11 of 13).

<sup>c</sup> Due to the high toxicity of this regimen, bolus fluorouracil is often omitted.

<sup>e</sup> Good PS is defined as ECOG 0–1 with good biliary drainage and adequate nutritional intake, intermediate PS is defined as ECOG 2, and poor PS is defined as ECOG 3. Patients with ECOG 4 should be exclusively supported by palliative and best supportive care.

<sup>f</sup> The recommendations for FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX and Albumin-bound Paclitaxel/Gemcitabine in patients with locally advanced disease are based on extrapolations from randomized trials in patients with metastatic disease.

<sup>g</sup> While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over Albumin-bound Paclitaxel/Gemcitabine, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX.

<sup>h</sup> Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

<sup>i</sup> Based on LAP-07 trial data, there is no clear survival benefit with the addition of conventional chemoradiation following Gemcitabine monotherapy. Chemoradiation may improve local control and delay the need for resumption therapy (Hammel P, et al. JAMA 2016;315:1844-1853).

<sup>j</sup> If patients present with poorly controlled pain or local obstructive symptoms, it may be preferable to start with upfront chemoradiation or SBRT. See [Principles of Radiation Therapy \(PANC-H\)](#).

<sup>k</sup> NCCN Guidelines for Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities.

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Locally Advanced Disease (First-Line Therapy) <sup>g</sup>		
	Preferred	Useful in Certain Circumstances
<b>Intermediate PS 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin-bound Paclitaxel/Gemcitabine</li> <li>Capecitabine</li> <li>Gemcitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induction chemotherapy with any of the preferred regimens (≥4 to 6 cycles) followed by chemoradiation<sup>a,i</sup> or SBRT<sup>19</sup> in selected patients (locally advanced disease without systemic metastases)</li> <li>Chemoradiation<sup>a,i</sup> or SBRT<sup>1</sup> (in patients who are not candidates for induction chemotherapy)</li> <li>Dabrafenib/Trametinib (if BRAF V600E mutation-positive)<sup>21,22</sup></li> <li>Entrectinib or Larotrectinib or Repotrectinib<sup>23</sup> (if NTRK gene fusion-positive)</li> <li>Pembrolizumab<sup>k,24</sup> (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])</li> <li>Selpercatinib (if RET gene fusion-positive)</li> </ul>

## Metastatic Disease

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy) <sup>g</sup>		
	Preferred	Useful in Certain Circumstances
<b>Intermediate PS 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin-bound Paclitaxel/Gemcitabine (category 1)</li> <li>Capecitabine</li> <li>CAPEOX<sup>25</sup></li> <li>FOLFIRI (Leucovorin/Fluorouracil/Irinotecan)<sup>26,27</sup></li> <li>FOLFOX (Leucovorin/Fluorouracil/Oxaliplatin)<sup>28,29</sup></li> <li>Gemcitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dabrafenib/Trametinib (if BRAF V600E mutation-positive)<sup>21,22</sup></li> <li>Entrectinib or Larotrectinib or Repotrectinib<sup>23</sup> (if NTRK gene fusion-positive)</li> <li>Pembrolizumab<sup>k,24</sup> (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])</li> <li>Selpercatinib (if RET gene fusion-positive)</li> </ul>

## Recurrent Disease

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease <sup>6,4</sup>			
	Preferred	Useful in Certain Circumstances	
Good PS 0-1	<p><u>If prior Gemcitabine-based therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluorouracil/Leucovorin/ Liposomal Irinotecan<sup>32</sup> (category 1 for metastatic disease)</li> <li>Capecitabine</li> <li>CAPEOX</li> <li>Continuous infusion Fluorouracil</li> <li>Bolus Fluorouracil/ Leucovorin</li> <li>FOLFIRI<sup>33-35</sup></li> <li>FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX<sup>c,1,36</sup></li> <li>FOLFOX</li> <li>OFF</li> </ul>	<p><u>If prior Fluoropyrimidine-based therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin-bound Paclitaxel/ Gemcitabine</li> <li>Cisplatin/Gemcitabine (only for known <i>BRCA 1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations)</li> <li>Erlotinib/Gemcitabine<sup>h,37</sup></li> <li>Fluorouracil/Leucovorin/ Liposomal Irinotecan<sup>32</sup> (if no prior Irinotecan)</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Albumin-bound Paclitaxel/ Cisplatin/Gemcitabine<sup>14,15</sup> (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adagrasib or Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation-positive)</li> <li>Dabrafenib/Trametinib (if <i>BRAF V600E</i> mutation-positive)<sup>21,22</sup></li> <li>Entrectinib or Larotrectinib or Repotrectinib<sup>f,23</sup> (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)</li> <li>Erdafitinib (if <i>FGFR</i> genetic alterations)<sup>38</sup></li> <li>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (if HER2 positive [IHC3+<sup>39</sup> or IHC2+ with FISH <i>HER2</i> amplified])</li> <li>Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)<sup>39</sup></li> <li>Zenocutuzumab-zbco (if <i>NRG1</i> gene fusion-positive)<sup>5</sup></li> <li>Chemoradiation,<sup>8</sup> if not previously given, only an option for: <ul style="list-style-type: none"> <li>Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression</li> <li>Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy</li> </ul> </li> </ul> <p><u>If no prior immunotherapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dostarlimab-gxly<sup>k</sup> (if MSI-H or dMMR)</li> <li>Pembrolizumab<sup>k</sup> (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])</li> <li>Ipilimumab + Nivolumab<sup>k</sup> (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B)</li> </ul>

39 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

## National Comprehensive Cancer Network, 2026 [6]

NCCN

Breast Cancer - Version 2.2026

### Zielsetzung/Fragestellung

These NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer include up-to-date guidelines for clinical management of patients with carcinoma in situ, invasive breast cancer, Paget's disease, phyllodes tumor, inflammatory breast cancer, and breast cancer during pregnancy.

### Methodik

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

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

## LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

## Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

## Empfehlungen

### TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection <sup>u</sup>	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any	Germline <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> PV	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1	Preferred
Any	Germline <i>PALB2</i> PVs	Germline sequencing	Olaparib <sup>bb</sup>	Category 2A	Other recommended
Any	<i>NTRK1/2/3</i> gene fusion	FISH, NGS, PCR	Entrectinib <sup>cc</sup> Larotrectinib <sup>cc</sup> Repotrectinib <sup>dd</sup>	Category 2A <sup>dd</sup>	Useful in certain circumstances
Any	MSI-H/dMMR	IHC, NGS, PCR	Pembrolizumab <sup>ee</sup> Dostarlimab-gxly <sup>ff</sup>	Category 2A	
Any	TMB-H <sup>w</sup> (≥10 mut/Mb)	NGS	Pembrolizumab <sup>ee</sup>	Category 2A	
Any	<i>RET</i> gene fusion	NGS	Selpercatinib <sup>gg</sup>	Category 2A	

<sup>u</sup> Some plasma-based ctDNA assays include a measure of TF, which can aid in identification of low ctDNA content. Samples with low TF, especially <1% or negative, should be interpreted with caution. Tests have varying sensitivities at low TF. Additional sampling from current tumor sample or future plasma can be considered.

<sup>w</sup> Tissue biopsy is preferred to ctDNA at detecting homozygous copy loss of *PTEN* or TMB.

<sup>bb</sup> This regimen is not FDA approved for this indication. Tung NM, Robson ME, Venz S, et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020;38:4274-4282.

<sup>cc</sup> Entrectinib and larotrectinib are indicated for the treatment of solid tumors that have an *NTRK1/2/3* gene fusion without a known acquired resistance mutation and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

<sup>dd</sup> Repotrectinib is indicated for the treatment of solid tumors that have an *NTRK1/2/3* gene fusion and are locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy. The recommendation in the first-line setting is category 2B.

<sup>ee</sup> Pembrolizumab is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors, or TMB-H tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

<sup>ff</sup> Dostarlimab-gxly is indicated for adult patients with MSI-H/dMMR unresectable or metastatic tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

<sup>gg</sup> Selpercatinib is indicated for adult patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a *RET* gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.

16 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261–1273.

## National Comprehensive Cancer Network, 2026 [10]

### NCCN

Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer – Version 4.2026

## Zielsetzung/Fragestellung

These NCCN Guidelines for Ovarian Cancer discuss cancers originating in the ovary, fallopian tube, or peritoneum and include recommendations for epithelial subtypes, including serous, endometrioid, carcinosarcoma (malignant mixed Müllerian tumors [MMMTs] of the ovary), clear cell, mucinous, and borderline epithelial tumors (also known as low malignant potential [LMP] tumors). The recommendations are primarily based on data from patients with the most common subtypes—high-grade serous and grade 2 and 3 endometrioid carcinoma. Also included in the guidelines are recommendations for less common ovarian cancers (LCOC), specifically carcinosarcoma, clear cell carcinoma, mucinous carcinoma, low-grade serous carcinoma, grade 1 endometrioid carcinoma, borderline epithelial tumors, and non-epithelial subtypes including malignant sex cord-stromal tumors and germ cell tumors.

## Methodik

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

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

### LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

## Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

## Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC) <sup>9</sup> /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer		
Recurrence Therapy for Platinum-Sensitive Disease <sup>9</sup> (alphabetical order)		
Preferred	Other Recommended <sup>1</sup>	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/Gemcitabine<sup>15</sup></li> <li>• ± Bevacizumab<sup>1,8,16</sup></li> <li>• Carboplatin/Liposomal Doxorubicin<sup>17</sup></li> <li>• ± Bevacizumab<sup>1,18</sup></li> <li>• Carboplatin/Paclitaxel<sup>h,19</sup></li> <li>• ± Bevacizumab<sup>1,8,20</sup></li> <li>• Cisplatin/Gemcitabine<sup>21</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine</li> <li>• Carboplatin<sup>15</sup></li> <li>• Carboplatin/Docetaxel<sup>22,23</sup></li> <li>• Carboplatin/Paclitaxel (Weekly)<sup>h,24</sup></li> <li>• Cisplatin<sup>19</sup></li> <li>• Cyclophosphamide</li> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Ifosfamide/Mesna</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Oxaliplatin</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Albumin-bound Paclitaxel</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Vinorelbine</li> </ul> <p><b>Targeted Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab<sup>1,25,26</sup></li> <li>• Niraparib + Bevacizumab (category 2B)<sup>r,27</sup></li> <li>• Pazopanib (category 2B)<sup>28</sup></li> </ul> <p><b>Hormone Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromatase inhibitors (Anastrozole, Exemestane, Letrozole)</li> <li>• Goserelin acetate</li> <li>• Leuprolide acetate</li> <li>• Megestrol acetate</li> <li>• Tamoxifen<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• For mucinous carcinoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin ± Bevacizumab (category 2B for Bevacizumab)<sup>f</sup></li> <li>▶ Capecitabine/Oxaliplatin ± Bevacizumab (category 2B for Bevacizumab)<sup>f</sup></li> </ul> </li> <li>• Carboplatin/Paclitaxel (for age &gt;70)<sup>h,u</sup></li> <li>• Albumin-bound Paclitaxel/Carboplatin (for confirmed taxane hypersensitivity)</li> <li>• Irinotecan/Cisplatin (for clear cell carcinoma)<sup>29</sup></li> </ul> <p><b>Targeted Therapy<sup>v</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib/Trametinib (for BRAF V600E-positive tumors)<sup>30</sup></li> <li>• Entrectinib<sup>31</sup> or Larotrectinib<sup>32</sup> or Repotrectinib<sup>33</sup> (for NTRK1/2/3 gene fusion-positive tumors)</li> <li>• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (for HER2-positive tumors [IHC 3+ or 2+]) (category 2B)<sup>34</sup></li> <li>• Mirvetuximab soravtansine-gynx<sup>w</sup> (for FRα-expressing tumors [≥75% positive tumor cells])<sup>35</sup></li> <li>• Mirvetuximab soravtansine-gynx + Bevacizumab<sup>f</sup> (for FRα-expressing tumors [≥50% positive tumor cells]) (category 2B)<sup>36</sup></li> <li>• Selpercatinib (for RET gene fusion-positive tumors)<sup>37</sup></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For low-grade serous carcinoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Avutometinib/Defactinib (for KRAS-mutated tumors)<sup>38</sup></li> <li>▶ Trametinib<sup>39</sup></li> <li>▶ Binimetinib (category 2B)<sup>40,41</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Hormone Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma)</li> </ul> <p><b>Immunotherapy<sup>v</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors)<sup>42</sup></li> <li>• Pembrolizumab (for MSI-H or dMMR solid tumors, or patients with TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase)<sup>43</sup></li> </ul>

Selpercatinib Selpercatinib, a kinase inhibitor, received accelerated approval from the FDA based on treatment of RET fusion-positive non-small cell lung, medullary thyroid, and thyroid cancers. In the basket trial that included a tumor agnostic population (excluding lung or thyroid tumors), the objective response rate was 43.9% (95% CI, 28.5–60.3; 18 of 41 patients).<sup>284</sup> Based on these observations, selpercatinib is recommended for recurrent ovarian tumors with RET gene fusion positivity.

284. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, openlabel, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261–1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108661>.

## National Comprehensive Cancer Network, 2026 [7]

NCCN

Colon Cancer - Version 2.2026

### Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines begin with the clinical presentation of the patient to the primary care physician or gastroenterologist, and address diagnosis, pathologic staging, surgical management, perioperative treatment, surveillance, management of recurrent and metastatic disease, and survivorship.

### Methodik

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

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

## Empfehlungen

### dMMR/MSI-H Colon Cancer

#### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE

Tumor-Agnostic Therapies	
HER2 overexpression (IHC 3+)	• Fam trastuzumab deruxtecan <sup>e,j</sup>
NTRK 1/2/3 gene fusion	• Entrectinib • Larotrectinib • Repotrectinib <sup>n</sup>
RET gene fusion	• Selpercatinib

#### Footnotes

Note: The table above includes certain FDA-approved tumor-agnostic therapy options. There are additional tumor-agnostic approvals that are not currently recommended by the Panel for CRC.

69 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

Selpercatinib for RET Gene Fusion-Positive Disease in the Non-First Line Setting In the ongoing phase 1/2 LIBRETTO-001 trial, the efficacy and safety of the highly selective RET kinase inhibitor selpercatinib is being investigated in a diverse group of patients with RET gene fusion-positive tumors, including 10 patients with colon cancer. 752 Patients in this trial had received a median of 2 prior lines of systemic therapy and 31% of patients received 3 or more prior lines of treatment. Of a total of 41 efficacy-evaluable patients, the ORR for the entire cohort by independent review was 43.9% (95% CI, 28.5–60.3) and 20% in the colon cancer subgroup (95% CI, 2.5–55.6). There were 2 complete responses (5%), although neither patient had colon cancer. For the entire cohort, median PFS was 13.2 months (95% CI, 7.4–26.2) by independent review, median OS was 18 months (95% CI, 10.7–NE), and median duration of response was 24.5 months (95% CI, 9.2–NE). For the colon cancer subgroup, median duration of response was 9.4 months (95% CI, 5.6–13.3). The most common grade 3 or higher treatment-emergent AEs were hypertension and transaminitis. The most common treatment-related serious AEs were drug-induced liver injury, fatigue, and hypersensitivity. One patient had to permanently discontinue selpercatinib due to drug-induced liver injury.

Based on these data, the FDA has approved selpercatinib for locally advanced or metastatic solid tumors with a RET gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.<sup>1010</sup>

752. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261–1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108661>.

1010. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Selpercatinib capsules, for oral use. 2022. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/213246s0081bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213246s0081bl.pdf). Accessed March 22, 2024.

## National Comprehensive Cancer Network, 2026 [12]

NCCN

Rectal Cancer – Version 2.2026

### Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines begin with the clinical presentation of the patient to the primary care physician or gastroenterologist and address diagnosis, pathologic staging, surgical management, perioperative treatment, management of recurrent and metastatic disease, patient surveillance, and survivorship. These guidelines overlap considerably with the NCCN Guidelines® for Colon Cancer, especially in the treatment of metastatic disease.

### Methodik

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

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

#### LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

## Empfehlungen

---

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE

Tumor-Agnostic Therapies	
HER2 overexpression (IHC 3+)	• Fam trastuzumab deruxtecan <sup>d,h</sup>
NTRK 1/2/3 gene fusion	• Entrectinib • Larotrectinib • Repotrectinib <sup>l</sup>
RET gene fusion	• Selpercatinib

[Footnotes](#)

Note: The table above includes certain FDA-approved tumor-agnostic therapy options. There are additional tumor-agnostic approvals that are not currently recommended by the Panel for CRC.

70 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

---

### National Comprehensive Cancer Network, 2026 [13].

NCCN

Soft tissue sarcoma - Version 3.2026

#### Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Guidelines® for Soft Tissue Sarcoma address the management of STS in adult patients from the perspective of the following disease subtypes: STS of extremity, superficial/trunk, or head and neck, Retroperitoneal or intra-abdominal STS, Desmoid tumors (aggressive fibromatoses), Rhabdomyosarcoma (RMS)

#### Methodik

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

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

### LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

### Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

### Empfehlungen

#### SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES<sup>a,b,c,d</sup> AND AGGRESSIVE SOFT TISSUE NEOPLASMS

Regimens Appropriate for General Soft Tissue Sarcoma<sup>e,f</sup>; see other sections for additional histology-specific recommendations<sup>g</sup>

	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<b>Neoadjuvant/ Adjuvant Therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIM (Doxorubicin/Ifosfamide/Mesna)<sup>1-4</sup></li> <li>• Epirubicin/Ifosfamide/Mesna<sup>5</sup></li> <li>• Neoadjuvant Pembrolizumab<sup>l</sup> with RT<sup>6</sup> followed by adjuvant Pembrolizumab for UPS related sarcomas (limb girdle/extremity UPS/ myxofibrosarcoma [MFS]/dedifferentiated liposarcoma [ddLPS]/pleomorphic liposarcoma)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD (Doxorubicin/ Dacarbazine)<sup>1,2,11,12</sup> for leiomyosarcoma (LMS), or if Ifosfamide is not considered appropriate</li> <li>• Doxorubicin<sup>1,2,7,8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ifosfamide/Mesna<sup>5,8,28</sup></li> <li>• Trabectedin (for myxoid liposarcoma)<sup>32</sup></li> <li>• Docetaxel/Gemcitabine<sup>25,26</sup> (category 2B)</li> </ul>
<b>First-Line Therapy Advanced/ Metastatic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthracycline-based regimens: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin<sup>1,2,7,8</sup></li> <li>▶ Epirubicin<sup>9</sup></li> <li>▶ Liposomal Doxorubicin<sup>10</sup></li> </ul> </li> <li>• AD (Doxorubicin/Dacarbazine)<sup>1,2,11-13</sup></li> <li>• AIM (Doxorubicin/Ifosfamide/Mesna)<sup>1-4,7</sup></li> <li>• Epirubicin/Ifosfamide/Mesna<sup>5</sup></li> <li>• Doxorubicin/Trabectedin (for LMS)<sup>14,15</sup></li> <li>• <i>NTRK</i> gene fusion-positive sarcomas only (regardless of soft tissue sarcoma subtype) <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Larotrectinib<sup>h,16</sup></li> <li>▶ Entrectinib<sup>17</sup></li> <li>▶ Repotrectinib<sup>18</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Docetaxel/Gemcitabine<sup>25,26</sup> (category 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazopanib<sup>k,18</sup> (patients ineligible for IV systemic therapy or patients who are not candidates for anthracycline-based regimens)</li> <li>• Selpercatinib (for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors<sup>33</sup>) (regardless of soft tissue sarcoma subtype)</li> <li>• Dacarbazine/Gemcitabine<sup>27</sup> (category 2B)</li> </ul>
<b>Subsequent Lines of Therapy for Advanced/ Metastatic Disease</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthracycline-based regimens as listed above for first-line therapy may be considered with attention to lifetime total Doxorubicin dose</li> <li>• Pazopanib<sup>k,19</sup></li> <li>• Eribulin<sup>j,20,21</sup> (category 1 recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes)</li> <li>• Trabectedin<sup>i,22-24</sup> (category 1 recommendation for liposarcoma and LMS, category 2A for other subtypes)</li> <li>• Docetaxel/Gemcitabine<sup>25,26</sup></li> <li>• <i>NTRK</i> gene fusion-positive sarcomas only (regardless of soft tissue sarcoma subtype) <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Repotrectinib<sup>18</sup> (if not previously given)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazine<sup>22,27</sup></li> <li>• Ifosfamide/Mesna<sup>5,8,28</sup></li> <li>• Temozolomide<sup>l,29</sup></li> <li>• Vinorelbine<sup>j,30</sup></li> <li>• Regorafenib<sup>k,31</sup></li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Dacarbazine/Gemcitabine<sup>27</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine/Vinorelbine<sup>34</sup> (category 2B)</li> <li>• Gemcitabine/Pazopanib<sup>35</sup> (category 2B)</li> <li>• Pembrolizumab<sup>l,36,37</sup> or nivolumab ± ipilimumab<sup>l,38-41</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ For MFS, UPS, <sup>l</sup> ddLPS, cutaneous angiosarcoma, and undifferentiated sarcomas</li> <li>OR</li> <li>▶ For TMB-H (≥10 mutations/megabase [mut/Mb])<sup>m</sup> regardless of soft tissue sarcoma subtype</li> </ul> </li> <li>• Pembrolizumab<sup>l,42</sup></li> <li>▶ For microsatellite instability-high (MSI-H) or dMMR tumors<sup>n</sup> (regardless of soft tissue sarcoma subtype)</li> <li>• Cabozantinib<sup>43</sup> (category 2B)</li> <li>• Afamitresgene Autoleucel<sup>44</sup></li> <li>▶ 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)</li> </ul>

33 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumor-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273

---

## **National Comprehensive Cancer Network, 2025 [9].**

*NCCN*

Occult primary (cancer of unknown primary [CUP]), Version 1.2026

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Occult primary tumors, or cancers of unknown primary (CUPs), are histologically confirmed metastatic tumors whose primary site cannot be identified during standard pretreatment evaluation.<sup>1,2</sup>

These guidelines provide recommendations for evaluation, workup, management, and follow-up of two pathologic diagnoses in patients with epithelial occult primary cancer: • Adenocarcinoma, or carcinoma not otherwise specified • Squamous cell carcinoma (SCC)

### **Methodik**

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

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (nur Suche in PubMed, keine Bewertung des Verzerrungspotential)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

## LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	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	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

## Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

## Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY		
Selected Systemic Therapy for Occult Primaries: Adenocarcinoma <sup>a</sup>		
Regimens are listed in alphabetical order by category of preference.		
Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/Paclitaxel<sup>1,2</sup></li> <li>• Cisplatin/Gemcitabine<sup>3</sup></li> </ul> <p>Preferred Regimens for Presumed GI Primary Site</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAPEOX (Capecitabine/Oxaliplatin)<sup>4</sup></li> <li>• FOLFIRI (Leucovorin/Fluorouracil/Irinotecan)<sup>b,5-9</sup></li> <li>• mFOLFOX6 (Leucovorin/Fluorouracil/Oxaliplatin)<sup>b,4,10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine<sup>c,11</sup></li> <li>• Carboplatin/Docetaxel<sup>12</sup></li> <li>• Carboplatin/Gemcitabine<sup>13</sup></li> <li>• Carboplatin/Irinotecan<sup>14</sup></li> <li>• Cisplatin/Docetaxel<sup>15</sup></li> <li>• Docetaxel/Gemcitabine<sup>16</sup></li> <li>• Roswell Park Fluorouracil/Leucovorin<sup>b,c,17</sup></li> <li>• Simplified Fluorouracil/Leucovorin<sup>b,c,18</sup></li> <li>• Weekly Fluorouracil/Leucovorin<sup>b,c,19</sup></li> </ul> <p><b>Chemotherapy with Concurrent Radiation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine with Concurrent Radiation<sup>c,20</sup></li> <li>• Fluorouracil with Concurrent Radiation<sup>b,c,21</sup></li> </ul>	<p><b>Biomarker-Driven Therapy</b></p> <p><i>BRAF</i> V600E mutation-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib/Trametinib<sup>d,22</sup></li> </ul> <p>dMMR/MSI-H tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostarlimab-gxly<sup>e,f,23</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>e,g,24-26</sup></li> </ul> <p><i>NTRK</i> 1/2/3 gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib<sup>f,27</sup></li> <li>• Larotrectinib<sup>h,28</sup></li> <li>• Repretrectinib<sup>h,29</sup></li> </ul> <p>TMB-high (TMB-H) (≥10 mut/Mb) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab<sup>e,g,24,25,30</sup></li> </ul> <p>HER2-positive (IHC 3+) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxk<sup>i,31</sup></li> </ul> <p><i>RET</i> gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib<sup>j,32</sup></li> </ul> <p><b>Cytotoxic Chemotherapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/Oral Etoposide/Paclitaxel<sup>k,33</sup></li> <li>• FOLFIRINOX (Leucovorin/Fluorouracil/Irinotecan/Oxaliplatin)<sup>b,c,k,34</sup></li> <li>• Gemcitabine/Irinotecan<sup>l,35</sup></li> <li>• mFOLFIRINOX (Leucovorin/Fluorouracil/Irinotecan/Oxaliplatin)<sup>b,c,k,36,37</sup></li> </ul>
<p><sup>a</sup> Consider programmed death ligand 1 (PD-L1) testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease.</p> <p><sup>b</sup> Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin.</p> <p><sup>c</sup> For patients with presumed gastrointestinal (GI) primary site.</p> <p><sup>d</sup> For patients with <i>BRAF</i> V600E mutation-positive unresectable or metastatic solid tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.</p> <p><sup>e</sup> <a href="#">NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities</a>.</p> <p><sup>f</sup> 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.</p> <p><sup>g</sup> Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph subcutaneous injection may be substituted for IV pembrolizumab. Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph has different dosing and administration instructions compared to IV pembrolizumab.</p> <p><sup>h</sup> For patients with <i>NTRK</i> 1/2/3 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.</p> <p><sup>i</sup> For patients with advanced or metastatic solid tumors that progressed on or following prior systemic treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.</p> <p><sup>j</sup> For patients with advanced or metastatic solid tumors that progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.</p> <p><sup>k</sup> Only for patients with PS ECOG 0-1.</p> <p><sup>l</sup> For patients ineligible to receive platinum-based chemotherapy.</p>		
<p>For Squamous Cell Carcinoma see <a href="#">OCC-B 8 of 14</a></p>		

[References](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

**Selected Systemic Therapy for Occult Primaries: Squamous Cell Carcinoma<sup>a</sup>**

Regimens are listed in alphabetical order by category of preference.

Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/Paclitaxel<sup>1,2</sup></li> <li>• mFOLFOX6<sup>b,4,10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine<sup>11</sup></li> <li>• Carboplatin/Docetaxel<sup>41</sup></li> <li>• Carboplatin/Gemcitabine<sup>14</sup></li> <li>• Cisplatin/Docetaxel<sup>15,42</sup></li> <li>• Cisplatin/Fluorouracil<sup>43</sup></li> <li>• Cisplatin/Gemcitabine<sup>3</sup></li> <li>• Cisplatin/Paclitaxel<sup>44</sup></li> <li>• Roswell Park Fluorouracil/Leucovorin<sup>b,17</sup></li> <li>• Simplified Fluorouracil/Leucovorin<sup>b,18</sup></li> <li>• Weekly Fluorouracil/Leucovorin<sup>b,19</sup></li> </ul> <p><u>Chemotherapy with Concurrent Radiation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine with Concurrent Radiation<sup>20</sup></li> <li>• Cisplatin/Fluorouracil with Concurrent Radiation<sup>45,46</sup></li> <li>• Fluorouracil with Concurrent Radiation<sup>b,21</sup></li> </ul>	<p><u>Biomarker-Driven Therapy</u></p> <p><i>BRAF</i> V600E mutation-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabrafenib/Trametinib<sup>d,22</sup></li> </ul> <p><i>NTRK 1/2/3</i> gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrectinib<sup>b,27</sup></li> <li>• Larotrectinib<sup>h,28</sup></li> <li>• Repotrectinib<sup>h,29</sup></li> </ul> <p>HER2-positive (IHC 3+) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki<sup>i,31</sup></li> </ul> <p><i>RET</i> gene fusion-positive tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib (category 2B)<sup>j,32</sup></li> </ul> <p>dMMR/MSI-H tumors or TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab<sup>g,24-26,30</sup></li> </ul> <p><u>Cytotoxic Chemotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin/Docetaxel/Fluorouracil<sup>k,47</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Consider PD-L1 testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease.

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

<sup>d</sup> 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.

<sup>g</sup> [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

<sup>g</sup> Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph subcutaneous injection may be substituted for IV pembrolizumab. Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph has different dosing and administration instructions compared to IV pembrolizumab.

<sup>h</sup> For patients with *NTRK 1/2/3* 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.

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

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

<sup>k</sup> Only for patients with PS ECOG 0–1.

For Adenocarcinoma see [OCC-B 2 of 14](#)

32 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2026)  
am 08.04.2026

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Proto-Oncogene Proteins c-ret] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b] explode all trees
4	(RET OR RETfus* OR (RET NEXT PTC*) OR RET9 OR RET51 OR MEN2A OR MEN2B OR "rearranged during transfection"):ti,ab,kw
5	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
6	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
7	#4 AND (#5 OR #6)
8	(solid NEAR/2 (tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR sarcoma* OR cancer* OR lesion* OR malignan*)):ti,ab,kw
9	((agnostic OR independent) AND (tumor* OR tumour* OR tissue OR histology)):ti
10	#1 OR #2 OR #3 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Apr 2021 to present, in Cochrane Reviews
12	#10 with Cochrane Library publication date from Apr 2024 to present, in Cochrane Reviews
13	#11 NOT #12

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 08.04.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026*

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.*

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	"Proto-Oncogene Proteins c-ret"[mh]
2	"Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a"[mh]
3	"Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b"[mh]
4	RET[tiab] OR RETfus*[tiab] OR RET+[tiab] OR RET-PTC*[tiab] OR RET9[tiab] OR RET51[tiab] OR MEN2A[tiab] OR MEN2B[tiab] OR rearranged during transfection[tiab]
5	neoplasms[mh]

#	Suchschritt
6	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]
7	#4 AND (#5 OR #6)
8	"solid tumor"[tiab:~2] OR "solid tumors"[tiab:~2] OR "solid tumour"[tiab:~2] OR "solid tumours"[tiab:~2] OR "solid neoplasm"[tiab:~2] OR "solid neoplasms"[tiab:~2] OR "solid cancer"[tiab:~2] OR "solid cancers"[tiab:~2] OR "solid carcinoma"[tiab:~2] OR "solid carcinomas"[tiab:~2] OR "solid malignancy"[tiab:~2] OR "solid malignancies"[tiab:~2]
9	(agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti])
10	#1 OR #2 OR #3 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
12	(#11) AND ("2021/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
14	solid[ti] 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])
15	#1 OR #2 OR #3 OR #7 OR #14 OR #9
16	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] 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 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

#	Suchschritt
	proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2021/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews ohne Leitlinien</b>
20	#19 NOT #13
21	(#20) AND ("2024/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.04.2026**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

### **Iterative Handsuche nach Leitlinien zu den Indikationen NSCLC, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Neuroendokrine Tumore, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor, Myofibromatose, Fibrosarkom und Weichteilsarkom, abgeschlossen am 16.04.2026**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

## Referenzen

1. **Eli Lilly and Company.** A study of oral LOXO-292 (selpercatinib) in pediatric participants with advanced solid or primary central nervous system (CNS) tumors (LIBRETTO-121); results [online]. NCT03899792. In: ClinicalTrials.gov. Last updated: 06.01.2026. [Zugriff: 22.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03899792?tab=results>.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Committee for medicinal products for human use (CHMP) draft agenda for the meeting on 23-26 March 2026, EMA/CHMP/67141/2026 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2026. [Zugriff: 22.04.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-23-26-march-2026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-23-26-march-2026_en.pdf).
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Last updated: 04.2025. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 08.04.2026]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_4/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf).
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Last updated: 04.2025. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 08.04.2026]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_4/LL\\_Lungenkarzinom\\_Leitlinienreport\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf).
5. **Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, et al.** RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2019;81:101911. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101911>.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Breast cancer, version 2.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Colon cancer, version 2.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Neuroendocrine and adrenal tumors, version 3.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Occult primary (cancer of unknown primary [CUP]), version 1.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/occult.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf).
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 4.2026 [online]. Plymouth Meeting

- (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 15.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf).
  12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Rectal cancer, version 2.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
  13. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Soft tissue sarcoma, version 3.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2026. [Zugriff: 08.04.2026]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf).
  14. **Parimi V, Tolba K, Danziger N, Kuang Z, Sun D, Lin DI, et al**. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol* 2023;7(1):10. <https://dx.doi.org/10.1038/s41698-023-00347-2>.
  15. **Puri S, Leigh NB, Ismaila N, Rous FA, Ahluwalia A, Alluri K, et al**. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, 2026.3.0. *J Clin Oncol* 2026;44(7):e15-e55. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO-25-02822>.
- 
- [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>



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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo