



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-326-z Entrectinib

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

Entrectinib

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Chirurgische Resektion

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Entrectinib (Beschluss vom 18.02.2021)
- Larotrectinib (Beschluss vom 02.04.2020)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Entrectinib L01EX14 Rozlytrek | <u>zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Monat mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion angewendet, <ul style="list-style-type: none"> – bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und – die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben – für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen |
| Entrectinib L01EX14 Rozlytrek | Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet, <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen |
| Larotrectinib L01EX12 Vitrakvi | Vitrakvi als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet, <ul style="list-style-type: none"> - bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und - für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-326-z (Entrectinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 5 |
| 3.2 Systematische Reviews..... | 6 |
| 3.3 Leitlinien..... | 7 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 9 |
| Referenzen..... | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| 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 | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Orientierende Recherche zu lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NTRK-Fusionspositiven Tumoren.

Hinweis zur Synopse: 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 Tumore mit Expression einer neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion, sekretorisches Mammakarzinom, Fibrosarkom, sekretorisches mamma-analoges Speicheldrüsenkarzinom, pigmentierter Spindelzellnävus Reed, pleomorphes Adenom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom, konnatales mesoblastisches Nephrom, Gliom und Mukoepidermoidkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt. Auf den Internetseiten von folgenden Leitlinienorganisationen wurde zusätzlich eine Volltext-Suche mittels eingebauten Suchmöglichkeiten oder Google Site Search nach NTRK-Genfusion, Larotrectinib und Entrectinib durchgeführt: AHS, AWMF, NCCN, NCI, NICE.

Die Erstrecherche wurde am 24.02.2023 durchgeführt, die folgende am 15.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2409 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Keine

3.3 Leitlinien

Geiger JL et al., 2021 [2].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Dez. 2020

LoE/GoR

TABLE A1. Recommendation Rating Definitions

| Term | Definitions |
|----------------------------|--|
| Quality of evidence | |
| 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 |
| Weak | 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 |

Empfehlungen

Recommendation 6.5

For patients with nonadenoid cystic salivary gland cancer who are candidates for initiation of systemic therapy, targeted therapy based on tumor molecular alterations (ie, AR, HER2,

and NTRK) may be offered if a clinical trial is not available (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.8

For patients with histologic tumor types with a high prevalence of targetable molecular alterations (ie, AR in salivary duct carcinoma and NTRK3 in secretory carcinoma), confirmatory target-specific testing should be performed (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Referenzen aus Leitlinien

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

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

365. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, et al: Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol* 30:viii16-viii22, 2019

Filetti S et al., 2022 [1].

ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer

Larotrectinib is an option for the treatment of adults and paediatric patients with metastatic NTRK fusion-positive solid tumours, not amenable to surgery, that have no satisfactory treatment options [V, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-C].

Entrectinib is an option for treating adults and adolescents aged 12 years with metastatic or unresectable NTRK fusion-positive solid tumours that have progressed in spite of standard-of-care treatment [V, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-C].

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung wird die LL ergänzend dargestellt.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 09.01.2024

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

| | |
|----|--|
| 38 | ((*TRK* OR ((neurotrophic AND tyrosine AND receptor* AND kinase*) AND (fusion* OR alteration* OR fused OR gene* OR rearrange*)))):ti,ab,kw |
| 39 | (*TRK* AND (fusion OR fused)):ti,ab,kw |
| 40 | ((Proto-Oncogene* AND trk) OR c-trk Protein* OR BDNF OR Brain Derived Neurotrophic Factor)):ti,ab,kw |
| 41 | #3 AND (#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41) |
| 42 | #4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #29 OR #32 OR #42 |
| 43 | #43 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Jan 2024 |

Systematic Reviews in PubMed am 09.01.2024

verwendete Suchfilter:

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

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|---|
| 1 | secretory breast carcinoma[nm] |
| 2 | mammary analogue secretory carcinoma[mh] |
| 3 | secretory[tiab] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |
| 5 | fibrosarcoma[majr] |
| 6 | DFSP[ti] OR dermatofibrosarcoma[ti] OR fibrosarcoma*[ti] |
| 7 | #5 OR #6 |
| 8 | (nevus, spindle cell[majr] AND skin neoplasms[mh]) OR (nevus, spindle cell[mh] AND skin neoplasms[majr]) |
| 9 | ((pigmented[tiab] AND spindle[tiab]) OR reed[tiab]) AND (nevus[tiab] OR neve*[tiab] OR nevi[tiab]) |
| 10 | #8 OR #9 |
| 11 | (adenoma, pleomorphic[majr] AND salivary gland neoplasms[mh]) OR (adenoma, pleomorphic[mh] AND salivary gland neoplasms[majr]) |
| 12 | (pleomorphic adenoma*[tiab] OR salivary gland[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 13 | #11 OR #12 |
| 14 | thyroid cancer, papillary[majr] |
| 15 | (thyroid[tiab] AND papillary[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 16 | #14 OR #15 |

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|---|
| 17 | (thyroid neoplasms[majr] AND cell differentiation[mh]) AND (thyroid neoplasms[mh] AND cell differentiation[majr]) |
| 18 | (thyroid[tiab] AND differentiated[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 19 | #17 OR #18 |
| 20 | nephroma, mesoblastic[mh] |
| 21 | mesoblastic[tiab] AND nephroma*[tiab] |
| 22 | #20 OR #21 |
| 23 | glioma[majr] |
| 24 | glioma*[ti] |
| 25 | (high[tiab] OR III[tiab] OR 3[tiab] OR IV[tiab] OR 4[tiab]) AND grade*[tiab] |
| 26 | (#23 OR #24) AND #25 |
| 27 | carcinoma, mucoepidermoid[majr] |
| 28 | mucoepidermoid*[ti] |
| 29 | low[tiab] AND grade*[tiab] |
| 30 | (#27 OR #28) AND #29 |
| # | Suchfrage MedGen |
| 1 | solid tumor[ti] |
| # | Suchfrage PubMed |
| 31 | PubMed for id: 124697 |
| 32 | solid tumor[tiab] OR solid tumors[tiab] OR solid tumour*[tiab] |
| 33 | (agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti]) |
| 34 | #31 OR #32 OR #33 |
| # | Suchfrage Gene |
| 1 | ntrk1[sym] AND human[orgn] |
| 2 | ntrk2[sym] AND human[orgn] |
| 3 | ntrk3[sym] AND human[orgn] |
| # | Suchfrage PubMed |
| 35 | PubMed Links for id: 4914 |
| 36 | PubMed Links for id: 4915 |
| 37 | PubMed Links for id: 4916 |
| 38 | #35 OR #36 OR #37 |
| 39 | "oncogene proteins, fusion"[mh] |

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|--|
| 40 | (oncogen*[tiab] OR oncoprotein*[tiab]) AND (driv*[tiab] OR fusion*[tiab]) |
| 41 | "receptor, trkA"[mh] |
| 42 | "receptor, trkB"[mh] |
| 43 | "receptor, trkC"[mh] |
| 44 | "TFG protein, human"[nm] |
| 45 | ((NTRK*[tiab] OR (neurotrophic[tiab] AND tyrosine[tiab] AND receptor*[tiab] AND kinase*[tiab])) AND (fusion*[tiab] OR alteration*[tiab] OR fused[tiab] Or gene*[tiab] OR rearrange*[tiab])) |
| 46 | TRK[tiab] AND (fusion[tiab]OR fused[tiab]) |
| 47 | TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab] OR (Proto-Oncogene*[tiab] AND trk[tiab]) OR c-trk Protein*[tiab] OR BDNF[tiab] OR Brain Derived Neurotrophic Factor[tiab] |
| 48 | #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 |
| 49 | (#48) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]) |
| 50 | #4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #30 OR #34 OR #38 OR #49 |
| 51 | (#50) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 52 | (#51) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR |

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|--|
| | cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 53 | ((#52) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) |
| 54 | (#53) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

Leitlinien in PubMed am 09.01.2024

verwendete Suchfilter:

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

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|---|
| 1 | secretory breast carcinoma[nm] |
| 2 | mammary analogue secretory carcinoma[mh] |
| 3 | secretory[tiab] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |
| 5 | fibrosarcoma[majr] |
| 6 | DFSP[ti] OR dermatofibrosarcoma[ti] OR fibrosarcoma*[ti] |
| 7 | #5 OR #6 |
| 8 | (nevus, spindle cell[majr] AND skin neoplasms[mh]) OR (nevus, spindle cell[mh] AND skin neoplasms[majr]) |
| 9 | ((pigmented[tiab] AND spindle[tiab]) OR reed[tiab]) AND (nevus[tiab] OR neve*[tiab] OR nevi[tiab]) |
| 10 | #8 OR #9 |
| 11 | (adenoma, pleomorphic[majr] AND salivary gland neoplasms[mh]) OR (adenoma, pleomorphic[mh] AND salivary gland neoplasms[majr]) |
| 12 | (pleomorphic adenoma*[tiab] OR salivary gland[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 13 | #11 OR #12 |
| 14 | thyroid cancer, papillary[majr] |

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|---|
| 15 | (thyroid[tiab] AND papillary[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 16 | #14 OR #15 |
| 17 | (thyroid neoplasms[majr] AND cell differentiation[mh]) AND (thyroid neoplasms[mh] AND cell differentiation[majr]) |
| 18 | (thyroid[tiab] AND differentiated[tiab]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]) |
| 19 | #17 OR #18 |
| 20 | nephroma, mesoblastic[mh] |
| 21 | mesoblastic[tiab] AND nephroma*[tiab] |
| 22 | #20 OR #21 |
| 23 | glioma[majr] |
| 24 | glioma*[ti] |
| 25 | (high[tiab] OR III[tiab] OR 3[tiab] OR IV[tiab] OR 4[tiab]) AND grade*[tiab] |
| 26 | (#23 OR #24) AND #25 |
| 27 | carcinoma, mucoepidermoid[majr] |
| 28 | mucoepidermoid*[ti] |
| 29 | low[tiab] AND grade*[tiab] |
| 30 | (#27 OR #28) AND #29 |
| # | Suchfrage MedGen |
| 1 | solid tumor[ti] |
| # | Suchfrage PubMed |
| 31 | PubMed for id: 124697 |
| 32 | solid tumor[tiab] OR solid tumors[tiab] OR solid tumour*[tiab] |
| 33 | (agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti]) |
| 34 | #31 OR #32 OR #33 |
| # | Suchfrage Gene |
| 1 | ntrk1[sym] AND human[orgn] |
| 2 | ntrk2[sym] AND human[orgn] |
| 3 | ntrk3[sym] AND human[orgn] |
| # | Suchfrage PubMed |
| 35 | PubMed Links for id: 4914 |

| # | Suchfrage Pubmed |
|----|--|
| 36 | PubMed Links for id: 4915 |
| 37 | PubMed Links for id: 4916 |
| 38 | #35 OR #36 OR #37 |
| 39 | "oncogene proteins, fusion"[mh] |
| 40 | (oncogen*[tiab] OR oncoprotein*[tiab]) AND (driv*[tiab] OR fusion*[tiab]) |
| 41 | "receptor, trkA"[mh] |
| 42 | "receptor, trkB"[mh] |
| 43 | "receptor, trkC"[mh] |
| 44 | "TFG protein, human"[nm] |
| 45 | ((NTRK*[tiab] OR (neurotrophic[tiab] AND tyrosine[tiab] AND receptor*[tiab] AND kinase*[tiab])) AND (fusion*[tiab] OR alteration*[tiab] OR fused[tiab] Or gene*[tiab] OR rearrange*[tiab])) |
| 46 | TRK[tiab] AND (fusion[tiab]OR fused[tiab]) |
| 47 | TRKA[tiab] OR TRKB[tiab] OR TRKC[tiab] OR (Proto-Oncogene*[tiab] AND trk[tiab]) OR c-trk Protein*[tiab] OR BDNF[tiab] OR Brain Derived Neurotrophic Factor[tiab] |
| 48 | #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 |
| 49 | (#48) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]) |
| 50 | #4 OR #7 OR #10 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22 OR #26 OR #30 OR #34 OR #38 OR #49 |
| 51 | (#50) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>) |
| 52 | ((#51) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 53 | (#52) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al.** ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674-684.
2. **Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al.** Management of salivary gland malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(17):1909-1941.3.

-
- [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>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-326-z

| Verfasser | |
|------------------|---|
| Institution | GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| | |
| Datum | 20. Februar 2024 |

| Indikation |
|---|
| Behandlung von pädiatrischen Patienten bis 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion, <ul style="list-style-type: none">• bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und• die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben• für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen |
| Fragen zur Vergleichstherapie |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? |
| Zusammenfassung |
| NTRK-Genfusionen sind bei malignen Erkrankungen in der Pädiatrie selten. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Einbeziehung eines molekularen Tumorboards. Die Therapiekonzepte orientieren sich in der Regel primär an Lokalisation und Histologie der Primärmanifestation, und sind nicht tumoragnostisch. |
| Fragestellung |
| Ein Teil der Antwort basiert auf einer gezielten Anfrage zu Daten aus der deutschen Versorgung beim INFORM Register. |
| Stand des Wissens |
| Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie von Patientinnen und Patienten mit NTRK-Genfusionen waren die ersten, sog. tumoragnostischen, d. h. primär durch die molekulare Alteration indizierten Arzneimittel in der Europäischen Union (EU). Zugelassen bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion sind <ul style="list-style-type: none">- <u>Larotrectinib</u> |

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

- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

- Entrectinib

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

- die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, und

- für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Im INFORM Register, einem populationsbasierten Register aller 60 GPOH-Zentren und weiterer internationaler Zentren, sind bisher etwa 3.000 pädiatrische Tumore analysiert worden. Dabei wurde in 40 Fällen eine NTRK-Fusion diagnostiziert, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: NTRK-Genfusion bei pädiatrischen Malignomen (INFORM, 2024)

| NTRK-Fusion |
|---|
| Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) |
| Infantiles Fibrosakom |
| ZNS Neuroblastom |
| Adenokarzinom |
| Glioblastom |
| Hochgradiges Gliom |
| Pleomorphes Sarkom |
| Akute lymphoblastische Leukämie |
| Sarkome other |
| Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor |
| Paragangliom |
| Papilläres Schilddrüsenkarzinom |
| Spindelzellsarkom |
| Infantile Myofibromatose |
| Glioneuronaler Tumor |
| Osteosarkom |
| Speicheldrüsenkarzinom |
| Brustdrüsenkarzinom |
| Chondrosarkom |
| Melanom |
| Neuroendokriner Tumor |
| Rhabdomyosarkom |
| ZNS andere |

Die Inzidenz von NTRK-Genfusionen liegt in INFORM bei 1,3% und damit exakt im selben Bereich wie die Daten von Foundation One.

Die Registerdaten bestätigen die initial vermutete Heterogenität des Patientenkollektivs [1]. Die

Die zielgerichtete Testung auf eine *NTRK*-Fusion ist indiziert, wenn bei positivem Testergebnis der Einsatz eines NTRK-Inhibitors bei dem jeweiligen Krankheitsbild die bestverfügbare Behandlung im Vergleich mit anderen Therapieoptionen darstellt. Die Testung soll rechtzeitig eingeleitet werden. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, siehe oben.

Referenzliste:

1. NTRK Inhibitoren als sog. Tumoragnostische Arzneimittel, 2020. [NTRK Positionspapier 20200205 korrigierte Version.pdf](#)
2. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau et al.: Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol 5:69:2021.
DOI: [10.1038/s41698-021-00206-y](https://doi.org/10.1038/s41698-021-00206-y)