

## **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: 2025-B-245-z Avapritinib**

Stand: Oktober 2025

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

**Avapritinib**

**[Behandlung von inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)]**

**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.	Nicht angezeigt
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: – Ripretinib, Beschluss vom 16. Juni 2022 – Regorafenib, Beschluss vom 19. Februar 2015
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

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avapritinib L01EX18 Ayvakyt	Zugelassenes Anwendungsgebiet: AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.
Imatinib L01EA01 Glivec	Glivec ist angezeigt zur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen.</li> <li>- adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.</li> </ul>
Regorafenib L01EX05 Stivarga	Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progradient waren oder diese nicht vertragen haben.</li> </ul>
Ripretinib L01EX19 Qinlock	QINLOCK wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.
Sunitinib L01EX01 Sutent	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/ oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2025-B-245z (Beratung nach § 35a SGB V)  
Avapritinib**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 16. September 2025

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien .....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	14
Referenzen .....	17

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
GOR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDGFRA	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha)
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen.

*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 gastrointestinale Stromatumoren 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.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 10.06.2025 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 865 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. 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. Vor Fertigstellung der Synopse wurde am 11.09.2025 die Aktualität der eingeschlossenen Leitlinie geprüft. Die Überprüfung ergab keine Änderung. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1

S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Leitlinienreport Version 1.1

#### Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ ist die Entwicklung von Empfehlungen für eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium.

Für GIST werden folgende Fragestellungen untersucht:

- Welche Anforderungen gelten an die Diagnostik des GIST?
- Welche Anforderungen gelten an die pathologische Diagnostik?
- Welchen Stellenwert hat die Imatinib-sensitive Mutation?
- Was ist das Standardverfahren bei der Operation Gastrointestinaler Stromatumoren?
- Was gilt bei Resektionsrändern?
- Welchen Stellenwert hat die adjuvante Imatinibtherapie (400 mg/Tag) bei GIST?
- Welche Substanzen stehen in der Erstlinie/Zweitlinie/Drittlinie und für spezifische GIST Subtypen zur Behandlung der metastasierten Situation zur Verfügung?

#### 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:

- Recherchedatum Systemtherapie GIST: 02.11.2017
- Recherchedatum Systemtherapie GIST, adjuvante Imatinibtherapie: 04.11.2019

## LoE

Evidenzgraduierung nach Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
<b>Hohe Qualität</b>	<p>Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.</p> <p>„We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect“</p>	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderate Qualität</b>	<p>Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.</p> <p>„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“</p>	⊕⊕⊕⊖
<b>Geringe Qualität</b>	<p>Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.</p> <p>„Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect“</p>	⊕⊕⊖⊖
<b>Sehr geringe Qualität</b>	<p>Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.</p> <p>„We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect“</p>	⊕⊖⊖⊖

## GoR

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

## Sonstige methodische Hinweise

- Amendment zum Einsatz von Ripretinib: Die Motivation zur Revision der Leitlinie im Rahmen eines Amendments ergab sich aus der Neuzulassung von Ripretinib zur Behandlung Gastrointestinaler Stromatumoren vom 18.11.2021
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre (09/2026) gesetzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert.

- Der Evidenzbericht und die Evidenztabellen der Leitlinie sind in zwei separaten Dokumenten auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie hinterlegt.

## Klinisches Management metastasierter GIST

10.19.	Evidenzbasiertes Statement
	Patienten mit metastasiertem GIST sowie Patienten mit einer Metastasierung nach Abschluss einer adjuvanten Imatinib-Therapie sollen weiter mit Imatinib behandelt werden. Der Genotyp des Tumors soll für Indikationsstellung und Dosierung vorliegen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	[683]  Gesamtüberleben (Follow-up: 24 Monate) Progressionsfreies Überleben (Follow-up: 24 Monate)
	Starker Konsens

10.20.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V Mutation im PDGFRA-Gen aufweist, sollen eine Therapie mit Avapritinib in der empfohlenen Tagesdosis von 300 mg erhalten.
	Konsens

### Hintergrund

Gastrointestinale Stromatumoren wurden bis Ende der 90er Jahre aufgrund immunhistochemischer Ähnlichkeiten vielfach als gastrointestinale Leiomyome oder Leiomyosarkome eingestuft und auch im Rahmen klinischer Studien mit Chemotherapie behandelt. Retrospektive Analysen weisen GIST hierbei als refraktär gegenüber klassischen Chemotherapien aus [684]. Bis zur Einführung von Imatinib gab es keine wirksame Therapie, und das mediane Überleben von Patienten mit lokal fortgeschritten oder metastasierter Erkrankung lag bei 12-18 Monaten [685]. Aufgrund des dramatischen klinischen Nutzens von Imatinib in Phase II Studien war auf eine Placebo-kontrollierte randomisierte Phase III Studie verzichtet worden. Im historischen Vergleich konnte das mediane Gesamtüberleben von Patienten durch den Einsatz von Imatinib mehr als verdreifacht werden [686]. Die zwei konfirmatorischen Phase III Studien haben daher lediglich zwei verschiedene Dosierungen (400 mg vs. 800 mg täglich) miteinander verglichen [686, 687]. Im Rahmen einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien (META-GIST-Analyse) zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 1,6 bis 2,0 Jahren ( $p= 0,04$ ) sowie ein medianes Überleben in beiden Dosisarmen von 4 Jahren. Eine Analyse des Genotyps zeigte einen signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben sowie einen Trend für ein besseres Gesamtüberleben zugunsten des 800 mg/d Behandlungsarms nur bei Patienten, die eine Primärmutation in Exon 9 des KIT-Gens aufwiesen.

Für Patienten mit metastasierten GIST ohne Vorbehandlung oder mit einem Tumorrezidiv nach Abschluss einer adjuvanten Therapie stellt Imatinib in einer Tagesdosierung von 400 mg/d daher die Standardbehandlung dar. Bei Vorliegen einer KIT Exon 9 Mutation sollte eine höhere Dosierung (800 mg/d) erwogen werden.

Vor dem Hintergrund einer primären Imatinib-Resistenz bei Patienten mit primären KIT-Exon 17-Mutationen sowie bestimmten Mutationen des PDGFRA-Gens soll vor Einleitung einer Therapie das Ergebnis der Bestimmung des Genotyps vorliegen, um eine ineffiziente Behandlung zu vermeiden [667, 688]. Bei starkem Behandlungsdruck kann ein Therapiebeginn ohne Vorliegen des Genotyps gerechtfertigt sein.

Für Patienten mit einer PDGFRA-D842V-Mutation ist durch die FDA und EMA eine Zulassung für Avapritinib erteilt [689, 690]. Alle bislang zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren sind bei diesem Mutationstyp unwirksam und somit nicht indiziert. Avapritinib wurde gezielt gegen die D842V Mutation und die sterische Veränderung des PDGFRA Rezeptors entwickelt und weist somit ein Alleinstellungsmerkmal auf. Patienten mit einer D842V Mutation im Primärtumor haben oft einen blanden Verlauf ohne Metastasen. Bei Patienten, die eine Metastasierung entwickeln liegt meist eine rasche Erkrankungsprogression vor und induziert einen hohen Behandlungsbedarf. Eine Therapie mit Avapritinib weist eine objektive Remissionsrate von 88 % (95 %

CI 76-95) auf, mit langer Remissionsdauer, so dass das mediane progressionsfreie Überleben in der NAVIGATOR Studie auch mit einem Follow-up von 19 Monaten noch nicht erreicht ist. Von 56 Patienten waren noch 37 (66 %) unter Therapie [689]. Die empfohlene tägliche Behandlungsdosis beträgt 300mg, die maximal tolerierte Tagesdosis betrug 400mg. Behandlungsassoziierte Toxizität Grad 3-4 entstand bei 57 % der Patienten, darunter führend eine Anämie (17 %).

Bei Avapritinib treten - erstmalig bei zugelassenen GIST-Therapien - kognitive Nebenwirkungen auf (cognitive impairment). Diese Patienten benötigen ein engmaschiges, sensibles und engagiertes Nebenwirkungsmanagement.

Bislang wurde nur Nilotinib randomisiert gegenüber Imatinib in der Erst-Linienbehandlung verglichen. Die Studie, die auf eine Überlegenheit von Nilotinib gegenüber Imatinib angelegt war, konnte keinen Vorteil belegen (medianes PFS von 26 versus 30 Monate für Imatinib). Nilotinib war wirkungslos bei Patienten mit primärer KIT Exon 9 Mutation, bei Patienten mit Exon 11 Mutation bestand eine vergleichbare Wirkung zu Imatinib [683]. Das Nebenwirkungsprofil für beide Medikamente war ähnlich günstig. Bei Patienten mit primärer Exon 11 Mutation und seltener Imatinib-Unverträglichkeit stellt Nilotinib eine Behandlungsalternative dar. Die Substanz ist für die Therapie der CML zugelassen (Off-Label Use für GIST).

10.21.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten mit metastasierten GIST ohne eine medikamenten-sensitive Mutation im <i>KIT</i> oder <i>PDGFRA</i> Gen sollen in Kooperation mit einem GIST-erfahrenen Zentrum behandelt werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Patienten, bei denen sich keine Mutationen im KIT- oder PDGFRA-Gen nachweisen lassen, bedürfen einer intensiven molekularpathologischen Abklärung, da sich viele therapeutische Implikationen ergeben. Hier sollen Patienten in Kooperation mit GIST-erfahrenen Zentren (Zentren mit hoher Studienaktivität und Molekularpathologie, die eine umfassende Diagnostik vorhält) behandelt werden.

Unterschiedliche Mutationen auch innerhalb des gleichen Exons (z.B. KIT Exon 17 oder PDGFRA Exon 18) können sowohl in einer Resistenz gegenüber Imatinib resultieren als auch Imatinib-empfindlich sein [667, 688]. Für die Therapieentscheidung in diesen Fällen muss daher eine molekular angepasste Einstufung der Mutation, ggf. durch ein molekulares Tumorboard, erfolgen.

Patienten mit SDH-defizienten GIST weisen nicht selten indolente Krankheitsverläufe auf, so dass auch zunächst ein Abwarten bezüglich einer aktiven Therapie bis zum eindeutigen Nachweis einer Progression erwogen werden sollte. Der therapeutische Nutzen von Imatinib ist zudem unklar, da Imatinib ein mäßig potenter Inhibitor von Wildtyp-KIT ist, zum anderen aber die onkogene Abhängigkeit von KIT in dieser molekularen Subgruppe geringer zu sein scheint [65, 691]. Remissionen unter Imatinib werden praktisch nicht beobachtet. Viele Zentren favorisieren daher eine primäre Behandlung mit Sunitinib, wenn eine systemische Behandlungsindikation vorliegt.

In sehr seltenen Fällen finden sich typische BRAF-Mutationen (bislang ausschließlich p.V600E) als wichtigste Treibermutation (KIT und PDGFRA sind nicht mutiert). Diese molekulare Konstellation ist prädiktiv für eine primäre Imatinib-Resistenz, weshalb Imatinib weder adjuvant noch in metastasierter Situation indiziert ist. Aufgrund der Entkopplung der onkogenen Mutation vom KIT-Rezeptor kann man auch keine Rationale für andere spezifische KIT-Inhibitoren ableiten. Ein Therapieansprechen ist für einen einzelnen Patienten unter Regorafenib beschrieben. Dies erklärt sich am ehesten durch das breite inhibitorische Profil von Regorafenib, das auch eine Aktivität gegen BRAF und mutiertes BRAF aufweist. Aufgrund der hohen Entitäten-unabhängigen Wirksamkeit sollte hier jedoch primär eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren in Kombination mit einem MEK-Inhibitor erwogen werden [692, 693]. In anderen Entitäten ergibt sich durch die Kombination nicht nur eine bessere Wirksamkeit, sondern auch eine bessere Verträglichkeit.

Kasuistisch ist zudem von Patienten mit GIST berichtet worden, die eine NTRK-Fusion aufweisen. Auch hier findet sich dann keine aktivierende Mutation von KIT oder dem PDGF-Rezeptor. Hier sollten primär entsprechend der Zulassung NTRK-Inhibitoren (Larotrectinib, Entrectinib) zum Einsatz kommen [670, 694].

10.24.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Patienten mit metastasierter Erkrankung sollen die Therapie mit Imatinib kontinuierlich bis zur Progression oder Entwicklung von Intoleranz erhalten.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die BFR14-Studie hat bei Patienten mit metastasierten GIST unter laufender Imatinib-Therapie (stabile Erkrankung) die Unterbrechung der Therapie nach einem, drei und fünf Jahren randomisiert untersucht [698]. Dabei konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Remissionsstatus und der Dauer der Vortherapie die Unterbrechung der Imatinib-Behandlung mit einem sehr hohen Risiko für eine Progression der Erkrankung assoziiert ist. Insbesondere eine rasche Progression nach Absetzen der Therapie ist mit einem geringen progressionsfreien Überleben nach Wiederaufnahme der Therapie assoziiert. Daher soll die Imatinib-Therapie kontinuierlich bis zur Entwicklung einer Progression oder Intoleranz fortgeführt werden. Therapiepausen sind auf ein Minimum zu reduzieren [699].

10.26.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad	Patienten, die auf eine Therapie mit Imatinib nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Sunitinib erhalten.
<b>A</b>	
GRADE	[709, 710]
⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 41,7 Monate)
⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: 41,7 Monate)
⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Follow up: NR)
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Bei Nachweis einer Progression oder dem seltenen Fall einer Imatinib-Unverträglichkeit stellt der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib die zugelassene Standardtherapie dar. Eine Imatinib-Unverträglichkeit darf nur angenommen werden, wenn ein intensiviertes Nebenwirkungsmanagement erfolgt ist und Dosismodifikationen, ggf. auch unter Hinzunahme von Plasmaspiegelbestimmungen, Therapieversuch mit Nilotinib (s.o.), vorgenommen wurden. Für diese Fälle wird ebenfalls eine Anbindung an Zentren mit spezialisierten GIST-Sprechstunden empfohlen.

Sunitinib weist mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,2 Monaten eine fast 5-monatige Verbesserung gegenüber Placebo auf. Im Rahmen einer Phase III-Studie wurde dabei eine Tagesdosierung von 50 mg in einem 6-wöchigen Behandlungszyklus eingesetzt (4 Wochen Therapie gefolgt von 2 Wochen Pause) [711]. Ein Überlebensvorteil ergab sich nicht, allerdings war den Patienten auch ein Crossover in den Behandlungsarm ermöglicht worden.

Insbesondere Schleimhaut-Toxizität und arterielle Hypertonie stellen häufige und für Patienten belastende Nebenwirkungen dar. Obwohl keine formelle Vergleichsstudie durchgeführt wurde, scheint eine kontinuierliche Therapie mit 37,5mg Sunitinib täglich (ohne Pause) eine vergleichbare Wirksamkeit aufzuweisen aber mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einherzugehen [712]. Dieses Schema kann daher als alternative Option auf individueller Basis eingesetzt werden. Für Sunitinib gilt ein maximales Ausschöpfen supportiver Therapiemaßnahmen und ggf. individualisierten Dosierungen und Einnahmeschemata, um eine bestmögliche Verträglichkeit zu erzielen. Tagesdosierungen unter 25 mg haben jedoch meist keinen therapeutischen Nutzen.

Sunitinib scheint insbesondere gegenüber Resistenzmutationen in Exon 13 und 14 des KIT-Gens aktiv zu sein, während Sekundärmutationen in Exon 17 und 18 kaum gehemmt werden [713-715]. Der klinische Nutzen einer Bestimmung von Resistenzmutationen (durch Tumorbiopsie oder Plasmasequenzierung) ist allerdings bislang nicht prospektiv untersucht und sollte außerhalb von klinischen Studien die Reihenfolge der Zweit- oder Drittlinientherapie nicht beeinflussen.

10.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten, die auf eine Therapie mit Sunitinib nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Regorafenib erhalten.
GRADE	[717, 718]
⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕ low	QoL (EQ-5D, während der Behandlung)
	Starker Konsens

#### Hintergrund

In der Drittlinientherapie ist nach eindeutiger Progression bzw. nicht akzeptabler Toxizität unter Sunitinib Regorafenib die Therapie der Wahl. Die Zulassung von Regorafenib beruht auf den Daten der GRID-Studie, bei der Regorafenib (160 mg täglich, 3 Wochen Therapie, 1 Woche Pause) mit einer Placebotherapie verglichen wurde [717]. Regorafenib wies dabei ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten vs. 0,9 Monate für Placebo auf (HR 0,27; p<0,0001). Regorafenib hemmt wie Sunitinib ein breites Spektrum von Tyrosinkinasen; ursprünglich waren beide als potente VEGFR-Inhibitoren entwickelt worden. Im Gegensatz zu spezifischeren KIT-Inhibitoren wie Imatinib und Nilotinib finden sich daher sehr viel häufiger auch höhergradige Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie und auch ein schweres Hand-Fuß-Syndrom sowie eine Mukositis mit gastrointestinalen Beschwerden. Hier muss in Analogie zu Sunitinib insbesondere zum Therapiebeginn eine engmaschige Anbindung von Patienten sowie intensives Nebenwirkungsmanagement betrieben werden.

Die VOYAGER Studie, eine Phase III Studie, evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib vs. Regorafenib als Drittlinien- oder spätere Behandlung bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem GIST. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen Avapritinib und Regorafenib bei Patienten mit molekular unselektiertem GIST im Spätstadium [719].

10.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten, die auf eine Therapie mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Ripretinib in der empfohlenen Tagesdosis von 150mg erhalten.	
GRADE	[716]	
⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕ low	QoL (EQ-5D VAS)	
⊕⊕⊕ low	EORTC QLQ-C30 (Physical Function, Role Function)	
	Starker Konsens	

Für den Fall einer Tumorprogression unter der Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, wurde der Switch-Pocket-Inhibitor Ripretinib durch die EMA für die Viertlinienbehandlung zugelassen. Die INVICTUS-Studie prüfte Ripretinib randomisiert gegenüber Placebo bei Patienten nach Versagen bzw. Unverträglichkeit von Imatinib, Sunitinib und Regorafenib [716]. Im Ripretinib-Arm fand sich hierbei eine hoch-signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (6 Monate vs. 1 Monat; p<0,0001). Das mediane Überleben lag im Behandlungsarm bei 15 Monaten und im Placebo-Arm bei 7 Monaten, was aufgrund des hierarchischen Testaufbaus nicht formell auf statistische Signifikanz hin überprüft werden konnte.

10.29.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, die auf die verfügbaren Medikamente nicht mehr ansprechen und bei denen nur einzelne Metastasen eine Progression zeigen, kann eine lokale Therapie angeboten werden.</p> <p>Die Indikationsstellung soll an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.</p>
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Resektion von Metastasen zum Zeitpunkt einer Progression auf eine medikamentöse Therapie der Erst-, Zweit- oder Drittlinie sind in retrospektiven Serien meist mit einer sehr kurzen progressionsfreien Zeit und häufig auch nur einem kurzen medianen Überleben assoziiert [642, 720]. Dies trifft insbesondere für multifokale Progressionen zu. Demgegenüber kann bei Patienten mit nur vereinzelt progradienten Herden (z.B. „Nodule within a mass“ [721]) durch eine isolierte Resektion oder auch ein lokal-ablatives Verfahren die Fortführung z.B. einer Imatinib-Therapie erreicht werden.

Zu den nicht-chirurgischen Verfahren gehören Thermoablation (Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation), aber auch eine selektive interne Strahlentherapie (Radioembolisation mit Y-90 Mikrosphären) [544, 722-727].

In jedem Fall muss hier eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden, bevorzugt in Absprache mit GIST-erfahrenen Zentren.

10.30.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>Empfehlungsgrad</b> <b>0</b>	<p>Patienten mit metastasierter Erkrankung, die auf mehrere Tyrosinkinase-inhibitoren nicht mehr ansprechen, kann erneut eine Therapie mit Imatinib angeboten werden.</p> <p>Die Indikationsstellung soll an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.</p>
GRADE	[728, 729]
⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 5,2 Monate)
⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: 5,2 Monate)
⊕⊕⊕ low	QoL (EORTC QLQ-C30, allgemeiner Gesundheitsstatus, 8 Wochen nach Behandlung)
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Insbesondere die INVICTUS-Studie hat sehr eindrücklich gezeigt, dass das Absetzen einer TKI-Therapie in einer späten Behandlungslinie zu einer raschen Progression führt und mit einer sehr ungünstigen Überlebensprognose einhergeht. Die Resistenz-Entwicklung bei GIST ist in aller Regel klonal [730-732]. D. h., es gibt zum Zeitpunkt einer Progression ein Nebeneinander von Metastasen, die noch auf die Therapie ansprechen und solchen, die durch eine Sekundärmutation resistent sind. Das Absetzen jeglicher Therapie führt daher häufig zu einem globalen Wachstumsschub („Tumor-Flare“), weshalb eine TKI Behandlung über die Progression hinaus immer favorisiert werden sollte. Wenn möglich, sollte eine Therapie im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Alternativ, kann aber auch auf Inhibitoren zurückgegriffen werden, die schon einmal gegeben wurden („Rechallenge“). Im Rahmen der RIGHT-Studie wurde nach Versagen von Imatinib und Sunitinib (nicht aber Regorafenib) ein Rechallenge mit Imatinib vergleichend gegenüber einer Placebo-Therapie untersucht. Dabei zeigte sich ein kleiner, aber signifikanter Vorteil (1,8 Monate vs. 0,9 Monate) von Imatinib gegenüber Placebo [728, 729].

Prospektiv wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie an 81 Patienten die Wirksamkeit von Pazopanib gegenüber Placebo verglichen (PAZOGIST, [733]). Einschlusskriterien für die Studie waren eine Progression oder Unverträglichkeit unter Imatinib und Sunitinib. Pazopanib konnte dabei das progressionsfreie Überleben signifikant gegenüber Placebo verbessern (HR 0,59, CI 0,37-0,96) [733]. Eine Verbesserung des

Gesamtüberlebens ergab sich nicht. Eine Zulassung von Pazopanib besteht für die Therapie metastasierter Sarkome in der Zweitlinie, jedoch nicht für die Therapie von GIST.

Eine randomisierte Phase III-Studie, die Nilotinib nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen untersucht hatte, zeigte keinen Vorteil gegenüber Best-supportive Care im progressions-freien oder im Gesamtüberleben und kann daher auch nicht empfohlen werden [734].

#### Referenzen aus Leitlinie

684. Muler, J.H., L. Baker, and M.M. Zalupski, Gastrointestinal stromal tumors: chemotherapy and imatinib. *Curr. Oncol Rep*, 2002. 4(6): p. 499-503.
685. Dematteo, R.P., et al., Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg*, 2000. 231(1): p. 51-58.
686. Verweij, J., et al., Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 2004. 364(9440): p. 1127-1134.
687. Blanke, C.D., et al., Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol*, 2008. 26(4): p. 626-632.
688. Heinrich, M.C., et al., PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003. 299(5607): p. 708-710.
689. Heinrich, M.C., et al., Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(7): p. 935-946.
690. European Medicines Agency (EMA). Ayvakyt (avapritinib): An overview of Ayvakyt and why it is authorised in the EU. 2020; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ayvakyt-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ayvakyt-epar-medicine-overview_en.pdf) [abgerufen am 01.10.2020].
691. Janeway, K.A., et al., Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 2007. 67(19): p. 9084-8.
692. Robert, C., et al., Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015. 372(1): p. 30-9.
693. Falchook, G.S., et al., BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget*, 2013. 4(2): p. 310-5.
694. Cocco, E., M. Scaltriti, and A. Drilon, NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. 15(12): p. 731-747.
699. Patrikidou, A., et al., Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol*, 2013. 24(4): p. 1087-93.
711. Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 368(9544): p. 1329-1338.
712. George, S., et al., Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*, 2009. 45(11): p. 1959-68.
713. Heinrich, M.C., et al., Mechanisms of sunitinib malate (SU) resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTS). 2007. 25(18\_suppl): p. 10006-10006.
714. Gramza, A.W., C.L. Corless, and M.C. Heinrich, Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(24): p. 7510-7518.
715. Corless, C.L., C.M. Barnett, and M.C. Heinrich, Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*, 2011. 11(12): p. 865-78.
716. Blay, J.Y., et al., Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(7): p. 923-934.
717. Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013. 381(9863): p. 295-302.
718. Poole, C.D., et al., Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer*, 2015. 18(3): p. 627-34.
719. Kang, Y.K., et al., Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol*, 2021: p. JCO2100217.
720. Bauer, S., et al., Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - Analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg. Oncol*, 2014.
721. Shankar, S., et al., Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology*, 2005. 235(3): p. 892-8.

722. Yamanaka, T., et al., Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor. *J Vasc Interv Radiol*, 2013. 24(3): p. 341-6.
723. Hakime, A., et al., A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014. 37(1): p. 132-9.
724. Jung, J.H., et al., Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation for Hepatic Metastases from Gastrointestinal Stomal Tumor. *J Vasc Interv Radiol*, 2015. 26(12): p. 1797-1802.
725. Ronellenfitsch, U., et al., [Advanced gastrointestinal stromal tumors : What role does surgery currently play in multimodal concepts?]. *Chirurg*, 2016. 87(5): p. 389-97.
726. Yoon, I.S., et al., Ultrasound-Guided Intraoperative Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for Liver Metastasis from Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Korean J Radiol*, 2018. 19(1): p. 54-62.
727. Pierce, D.B., et al., Safety and Efficacy Outcomes of Embolization in Hepatic Sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*, 2018. 210(1): p. 175-182.
728. Kang, Y.K., et al., Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(12): p. 1175-82.
729. Yoo, C., et al., Impact of imatinib rechallenge on health-related quality of life in patients with TKI-refractory gastrointestinal stromal tumours: Sub-analysis of the placebo-controlled, randomised phase III trial (RIGHT). *Eur J Cancer*, 2016. 52: p. 201-8.
730. Desai, J., et al., Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res*, 2007. 13(18 Pt 1): p. 5398-5405.
731. Garner, A.P., et al., Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(22): p. 5745-5755.
732. Wardelmann, E., et al., Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol*, 2005. 6(4): p. 249-51.
733. Mir, O., et al., Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(5): p. 632-41.
734. Reichardt, P., et al., Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*, 2012. 23(7): p. 1680-7.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2025)  
am 10.06.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Gastrointestinal stromal tumors"]
2	((gastrointestinal OR gastro-intestinal) AND stromal) OR mesenchymal:ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	GIST*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2023 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 10.06.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
<b>Leitlinien</b>	
1	"Gastrointestinal stromal tumors"[mh]
2	((gastrointestinal[tiab] OR gastro-intestinal[tiab]) AND stromal[tiab]) OR mesenchymal[tiab]
3	(#2) 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])
4	GIST*[tiab]
5	soft tissue sarcoma*[ti] OR soft tissue tumor*[ti] OR soft tissue tumour*[ti] OR soft tissue neoplas*[ti]
6	#1 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	((#7) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database

#	Suchschritt
	of systematic reviews"[Journal] NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
9	(#1 OR #3 OR #4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] 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 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 synthe*[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 synthe*[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 synthe*[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 proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	((#9) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
11	(#10) NOT (#8)
12	(#11) AND ("2023/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	#11 NOT #12

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.06.2025

- 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

## Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).**  
Adulte Weichgewebesarkome; S3-Leitlinie, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/044-O. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.09.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte\\_Weichgewebesarkome/LL\\_Weichgewebesarkome\\_Langversion\\_1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.1.pdf).
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).**  
Adulte Weichgewebesarkome; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer: 032/044-O. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.09.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte\\_Weichgewebesarkome/LL\\_Weichgewebesarkome\\_Leitlinienreport\\_1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Leitlinienreport_1.1.pdf).

- 
- [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