Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren Methodenbewertung

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 04.06.2025

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:
Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0
Internet: www.g-ba.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhalt

A Beschluss und Tragende Gründe 6

A-1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V 6

A-2 Anhang 6

A-2.1 Beschluss über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie 6

A-2.2 Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellter 6

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 7

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen 7

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens 7

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer 7

B-4 Übersicht 8

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde 8

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen 9

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 9

B-6 Schriftliche Stellungnahmen 9

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen 10

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen 10

B-7 Mündliche Stellungnahmen 11

B-8 Würdigung der Stellungnahmen 11

C Anlagen 12

C-1 Beschluss über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren 12

C-2 Bekanntmachung zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellter 12

C-3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 12

C-3.1 Beschlussentwurf KHMe-RL, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde.. 12

C-3.2 Tragende Gründe KHMe-RL, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden 12

C-3.3 Beschlussentwurf MVV-RL, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde.... 12

C-3.4 Tragende Gründe MVV-RL, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden .. 12

C-3.5 Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext KHMe-RL 12

C-3.6 Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext MVV-RL 12

C-3.7 Schriftliche Stellungnahme der Siemens Healthineers AG 12

C-3.8 Schriftliche Stellungnahme der GE Healthcare GmbH 12

C-3.9 Schriftliche Stellungnahme des ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie 12

C-4 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (wird nach BMG Prüfung eingefügt)..... 12

C-5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (wird nach BMG Prüfung eingefügt)..... 12

C-6 Beschluss MVV-RL (BAnz AT 03.06.2025 B3) 12

C-7 Tragende Gründe MVV-RL 12

C-8 Beschluss KHMe-RL (BAnz AT 03.06.2025 B2) 12

C-9 Tragende Gründe KHMe-RL 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) und zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Bewertungsverfahren zur MVV-RL ist unter folgendem Link dokumentiert: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/230/

Das Bewertungsverfahren zur KHMe-RL ist unter folgendem Link dokumentiert: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/229/

A-1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V wird nach Beschlussfassung veranlasst. Nach Vorliegen des Prüfergebnisses ist dieses in Kapitel C abgebildet.

A-2 Anhang

A-2.1 Beschluss über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie

Der Beschluss über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren ist in Kapitel C-1 abgebildet.

A-2.2 Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukthersteller

Die Veröffentlichung zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukthersteller ist in Kapitel C-2 abgebildet.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2024 den in Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V,
- Strahlenschutzkommission (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V)

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 12. Dezember 2024);

- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 12. Dezember 2024).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 12. Dezember 2024 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (siehe Kapitel C-3.1 bis C-3.6) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 12. Dezember 2024 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von sechs Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.
- dass bei nicht fristgerechtem Eingang einer schriftlichen Stellungnahme die Möglichkeit besteht, dass diese nicht mehr ausgewertet wird und in diesem Fall keine Einladung zur Anhörung erfolgt.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	**Eingang der Stellungnahme**
BÄK	Verzicht 23.01.2025
SSK	Verzicht 21.01.2025
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	
von AWMF bestimmt	
Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)	
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV)	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)	
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)	
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM)	
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Einschlägige, nicht in AWMF organsierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT)	
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)	
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)	
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	
Pharma Deutschland e.V.	
Verband CPM Therapie e.V.	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	
Verband der Elektro- und Digitalindustrie (ZVEI)	22.01.2025
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	Verzicht 11.01.2025
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
GE Healthcare GmbH	21.01.2025
Siemens Healthineers AG	17.01.2025

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Es wurden unaufgefordert keine Positionierungen abgegeben.

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C-3.1 bis C-3.6 abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C-3.7 bis C-3.9 abgebildet.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C-3.7 bis C-3.9 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
Allgemeine Hinweise				
1.	Siemens Healthineers AG	Wir begrüßen den im Sinne der Nuklearmedizin in Deutschland und der betroffenen Patientinnen und Patienten gefassten Beschlussvorschlag und bedanken uns für die erbrachten Mühen.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
2.	GE Healthcare GmbH	Wir stimmen der vorgeschlagenen Richtlinien-Änderung zu. Die Ausweitung der Methoden-Anwendung ist medizinisch geboten. Erfreulich ist die Anerkennung der neuen Evidenz, die sich auch aus der Berücksichtigung von Studien außerhalb Deutschlands ableitet.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
3.	ZVEI	Wir stimmen der vorgeschlagenen Richtlinien-Änderung zu. Die Ausweitung der Methoden-Anwendung ist medizinisch geboten. Erfreulich ist die Anerkennung der neuen Evidenz, die sich auch aus der Berücksichtigung von Studien außerhalb Deutschlands ableitet.	Kenntnisnahme	Keine Änderung

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Es sind keine Stellungnahmen verfristet eingegangen.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, haben auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (siehe Kapitel 3) abgebildet.

C Anlagen

C-1 Beschluss über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren

C-2 Bekanntmachung zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

C-3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

C-3.1 Beschlussentwurf KHMe-RL, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

C-3.2 Tragende Gründe KHMe-RL, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

C-3.3 Beschlussentwurf MVV-RL, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

C-3.4 Tragende Gründe MVV-RL, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

C-3.5 Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext KHMe-RL

C-3.6 Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext MVV-RL

C-3.7 Schriftliche Stellungnahme der Siemens Healthineers AG

C-3.8 Schriftliche Stellungnahme der GE Healthcare GmbH

C-3.9 Schriftliche Stellungnahme des ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

C-4 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (wird nach BMG Prüfung eingefügt)

C-5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (wird nach BMG Prüfung eingefügt)

C-6 Beschluss MVV-RL (BAnz AT 03.06.2025 B3)

C-7 Tragende Gründe MVV-RL

C-8 Beschluss KHMe-RL (BAnz AT 03.06.2025 B2)

C-9 Tragende Gründe KHMe-RL

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie

Vom 14. Dezember 2023

Der Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 14. Dezember 2023 folgenden Beschluss gefasst:

Die Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 und § 135 Absatz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie, die im Hinblick auf laufende Studien bis zum 31. Dezember 2021 ausgesetzt wurden, werden unter Zugrundelegung des Zeitplans (Anhang) wiederaufgenommen.

Berlin, den 14. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann

Gemeinsamer Bundesausschuss

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellers zu Beratungen über Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie

– Aufforderung zur Meldung –

Vom 14. Dezember 2023

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach § 135 Absatz 1, §§ 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass sie von Entscheidungen des G-BA zur

Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie

im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **12. Februar 2024** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

E-Mail: mb@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 14. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann

Stand 12.12.2024

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz AT TT.MM.JJJJ V BAnz 2006, S. 4466), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. § 4 (Ausgeschlossene Methoden) Nummer 4.3 wird wie folgt geändert:

1. der zweite Spiegelstrich wird durch den folgenden Spiegelstrich ersetzt:

„- bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik be-züglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion “

2. der vierte Spiegelstrich wird gestrichen.

II. In Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird die Nummer 3.9 durch die folgende Nummer 3.9 ersetzt:

„3.9 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion.

Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv.“

III. In Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) wird in Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) Nummer 9 gestrichen.

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stand 12.12.2024

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung : PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Hintergrund ... 2

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs ... 3

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging ... 3

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment ... 6

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit ... 9

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung ... 12

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung ... 12

2.6 Gesamtbewertung ... 12

3. Würdigung der Stellungnahmen ... 13

4. Bürokratiekostenermittlung ... 13

5. Verfahrensablauf ... 13

6. Fazit ... 13

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 5 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Durch Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2010[1] (Inkrafttreten: 22. Dezember 2011) wurde unter anderem die Bewertung des Interim-Staging bei Non-Hodgkin-Lymphomen ausgesetzt. Ein Nutzen konnte mangels geeigneter Studienergebnisse nicht anerkannt werden. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass durch laufende Studien nach deren Abschluss eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Da Ergebnisse aussetzungsbegründender Studien noch ausstehend waren, verlängerte der G-BA die

1 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen vom 21.10.2010 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1217/2010-10-21_KHMe-RL_PET-malig-Lymphome_BAnz.pdf.

Aussetzung der Beschlussfassung zuletzt mit Beschluss vom 17. Mai 2018[2]. Aus regelmäßigen Aktualisierungsrecherchen während der Aussetzung der Beschlussfassung wurde deutlich, dass die aussetzungsbegründenden Studien nach wie vor nicht veröffentlicht (NCT01285765, LNH09-1B) oder abgeschlossen (OPTIMAL-Studie NCT01478542) wurden. Jedoch wurde eine Veröffentlichung zu einer Studie (NCT02752815) identifiziert, die als RCT im Parallelgruppendesign zwischen 2016 und 2020 in China durchgeführt wurde[20].

Mit Beschluss vom 14. Dezember 2023 wurden die Beratungen wiederaufgenommen[3].

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs

Die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA hat eine Update-Recherche zu Publikationen (randomisiert kontrollierte Studien (RCT)), die in den vergangenen 5 Jahren zur Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome veröffentlicht wurden, durchgeführt.

Die Ergebnisse der abgeschlossenen und publizierten RCT aus der Stellungnahme der FBMed werden nachfolgend dargestellt.

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging

Für die Einbeziehung von PET/CT[4] beim initialen Staging beim aggressiven NHL wurden 10 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. Fünf Studien beziehen sich auf DLBCL, 3 auf PTCL und je eine auf das Burkitt-Lymphom und das ENKL.

Von den 5 Studien zu DLBCL beziehen sich 3 Studien auf Patient/innen mit nicht vorbehandeltem DLBCL, 2 Studien auf die Therapie von Patientinnen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer systemischen Ersttherapie.

a. DLBCL, nicht vorbehandelt

2 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging) vom 17.05.2018 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3348/2018-05-17_KHMe-RL_PET_Interim-Staging_aggressive_Non-Hodgkin-Lymphome_BAnz.pdf.

3 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapieoder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie vom 14. Dezember 2023 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6337/2023-12-14_Wiederaufnahme-Bewertung_PET-CT-Interim-Staging-NHL.pdf.

4 **Abkürzungen**:
Indikation: DLBCL = diffus-großzelliges B-Zell Lymphom; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL = extranodales NK-/T-Zell-Lymphom; MCL = Mantelzell-Lymphom; PMBCL = primäres mediastinales B-Zell-Lymphom; PTCL = peripheres T-Zell-Lymphom; CD20+ = Cluster of Differentiated 20-Antigen
Endpunkte: CR = complete response; EFS = event-free survival; FFS = failure-free survival; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival
Therapie: ASCT = autologe Stammzelltransplantation; CAR-T = Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zelltherapie; ACVBP = Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP = Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CODOX = Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin; DA-EPOCH-R = Etoposid, Prednisolon, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab; DDGP = Cisplatin, Dexamethason, Gemcitabin, Pegaspargase; ESA = Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; ICED = Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Dexmethason; G-CHOP = Obinutuzumab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; GDP = Dexmethason, Gemcitabin, Cisplatin; IVAC = Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin; MESA = Methotrexat, Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; IVE = Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; P-GemOx = Pegaspargase, Gemcitabin, Oxaliplatin; R2-CHOP = Lenalidomid, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SMILE = Methotrexat, Hexadecadrol, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid; SVILE = Ifosfamid, Dexamethason, Pegaspargase, Vindesin, Etoposid; M = Methotrexat; R = Rituximab

Die multizentrische GAINED-Studie[5] der Lymphoma Study Association (LYSA) in Frankreich und Belgien vergleicht die Wirksamkeit von Obinutuzumab mit Rituximab jeweils in Kombination mit CHOP oder ACVBP bei Erwachsenen bis 60 J. mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem DLBCL, die für eine ASCT geeignet sind. Es handelt sich um eine open-label Phase-III-RCT mit insgesamt 670 Patient/innen die von 2012-2015 durchgeführt wurde. PET wurde zur Baseline zum Nachweis mindestens einer hypermetabolischen Läsion als Einschlusskriterium sowie zur Therapiesteuerung basierend auf dem Ansprechen nach 2 und 4 Zyklen eingesetzt. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben (EFS) nach 2 Jahren.

Die Studie der Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) 84[6] ist eine in Belgien, Niederlande und Dänemark durchgeführte multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Standard-R-CHOP-14 mit R-CHOP-14 in Kombination mit 4 zusätzlichen Gaben von Rituximab während der ersten 4 Induktionszyklen bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL im Stadium II-IV. Zwischen 2007 und 2012 wurden 600 Patient/innen randomisiert, von denen 574 in die Auswertung einbezogen wurden. PET/CT wurde zu Baseline empfohlen, war aber nicht verpflichtend. Die Response am Ende der Induktionstherapie wurde mittels PET/CT ermittelt. Der primäre Endpunkt war Complete Response (CR) am Ende der Induktionstherapie. Patient/innen mit CR am Ende der Induktionstherapie wurden ein zweites Mal randomisiert in einen Beobachtungsarm und einen Arm mit Rituximab-Erhaltungstherapie.

POLARIX[7] ist eine global-multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL, ECOG 0-2 in der Polatuzumab vedotin plus R-CHP mit R-CHOP über 6 Zyklen mit anschließenden 2 Zyklen Rituximab-Monotherapie in beiden Gruppen verglichen wurde. Es wurden 879 Patient/innen zwischen 2017 und 2019 randomisiert. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und 6-8 Wochen nach Therapieende zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

b. <u>DLBCL vorbehandelt</u>

Die beiden Studien BELINDA und ZUMA-7 wurden bei Patient/innen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Ersttherapie durchgeführt.

Bei der Studie BELINDA[8] handelt es sich um eine Phase-III-RCT bei erwachsenen Patient/innen mit DLBCL, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Verglichen wurden eine CAR-T-Therapie mit Tisagenlecleucel und optionaler Bridge-Therapie mit einer Salvage-Chemotherapie und darauf folgender ASCT. Es wurden 322 Patient/innen aus 18 Ländern von 2019 bis 2021 in die Studie eingeschlossen. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und zur Bestimmung der Response nach 12 Wochen und 6 Monaten eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS nach 12 Wochen.

Die Phase-III-ZUMA-7-Studie[9] schloss ebenfalls erwachsene Patient/innen mit DLBCL ein, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine

5 **Le Gouill, Ghesquieres, Oberic, Morschhauser, Tilly, Ribrag, et al.** Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. Blood 2021;137(17):2307-2320.

6 **Lugtenburg, de Nully Brown, van der Holt, d'Amore, Koene, de Jongh, et al.** Rituximab-CHOP with early rituximab intensification for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized phase III trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020;38(29):3377-3387.

7 **Tilly, Morschhauser, Sehn, Friedberg, Trneny, Sharman, et al.** Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(4):351-363.

8 **Bishop, Dickinson, Purtill, Barba, Santoro, Hamad, et al.** Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-Cell lymphoma. Ebd. (7):629-639.

9 **Locke, Miklos, Jacobson, Perales, Kersten, Oluwole, et al.** Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. The New England Journal of Medicine 2022;386(7):640-654.

Krankheitsprogression erlebten. Die Patient/innen wurden entweder zu Axicabtagene ciloleucel mit optionaler Bridging-Therapie oder Standard-Chemotherapie gefolgt von ASCT randomisiert. Die Studie wurde von 2018-2019 weltweit an 77 Zentren durchgeführt. Es wurden insgesamt 379 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zur Überprüfung der Einschlusskriterien vor Randomisierung und zur Bestimmung der Response 50 Tage nach der Randomisierung sowie im Follow-up eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression.

c. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem PTCL vor.

Cai et al. 2020[10] berichten Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-RCT mit Patient/innen ab 16 Jahren mit neu diagnostiziertem (ALCL-ALK negativen) PTCL, in der entweder alternierend CEOP/IVE/GDP oder CEOP gegeben wurde. Von 2015 bis 2018 wurden 106 Patient/innen randomisiert. Die Studie wurde in China durchgeführt. PET-CT oder bei einigen Patient/innen auch CT mit Kontrastmittel wurden zu Baseline, nach 3 Zyklen zur Zwischenauswertung und nach Therapieende für die Bewertung des Therapieerfolgs eingesetzt. Der primäre Endpunkt war die Complete Response zu Therapieende.

ECHELON-2[11] war eine globale multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem CD-30-positivem PTCL im Stadium I-IV, in der Brentuximab vedotin plus CHOP mit CHOP verglichen wurde. Von 2013 bis 2016 wurden 452 Patient/innen randomisiert. CT- und PET- wurden beim Screening, nach dem 4. Therapiezyklus und zu Therapieende durchgeführt. Der Nachweis einer FDG-aviden Erkrankung durch PET war ein Einschlusskriterium. Der primäre Endpunkt war PFS.

Kim et al. 2023[12] untersuchten Erwachsene bis 65 Jahre mit nicht vorbehandeltem PTCL im Stadium I-IV und ECOG 0-2 in einer Phase-II-RCT die Wirksamkeit von CHOP vs. ICED als Induktionstherapie bei Patient/innen, die für eine ASCT geeignet sind. Die Studie wurde von 2015 bis 2021 in 21 Zentren in Südkorea durchgeführt, es wurden 138 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline, vor dem 4. Therapiezyklus und nach dem 6. Zyklus zur Bestimmung der Response eingesetzt. Patient/innen mit kompletter Response wurden einer ASCT unterzogen. Während der Nachbeobachtungszeit wurden PET/CT und CT bei Patient/innen durchgeführt, die Zeichen einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs aufwiesen. Der primäre Endpunkt war PFS.

d. Burkitt-Lymphom

Die Studie SAKK-127 der HOVON-Studiengruppe[13] ist eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Burkitt-Lymphom im Stadium III-IV oder Tumorvolumen ≥10 cm aber ohne Befall des Zentralnervensystems. Die Studie wurde zwischen 2014 und 2021 in 26 Zentren in Niederlande, Belgien und der Schweiz durchgeführt, aber aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Bis dahin wurden 89 Patient/innen

10 **Cai, Cheng, Wang, Hu, Song, Huang, et al.** CEOP/IVE/GDP alternating regimen compared with CEOP as the first-line therapy for newly diagnosed patients with peripheral T cell lymphoma: results from a phase 2, multicenter, randomized, controlled clinical trial. Genome medicine 2020;12(1):41.

11 **Horwitz, O'Connor, Pro, Illidge, Fanale, Advani, et al.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10168):229-240.

12 **Kim, Jo, Yoon, Yang, Yoon, Lee, et al.** Comparison of first-line treatment with CHOP versus ICED in patients with peripheral T-cell lymphoma eligible for upfront autologous stem cell transplantation. Frontiers in oncology 2023;13:1230629.

13 **Chamuleau, Stenner, Chitu, Novak, Minnema, Geerts, et al.** R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Haematology 2023;10(12):e966-e975.

eingeschlossen. PET/CTs wurden zu Baseline und 4-6 Wochen nach Therapieende durchgeführt. Optional konnte nach der Hälfte der vorgesehenen Therapiezyklen ein PET/CT durchgeführt werden, von dessen Ergebnis die Entscheidung über die weitere Therapie abhängig gemacht wurde. Die Patient/innen wurden entweder zu 2*2 Zyklen R-CODOX-M/R-IVAC oder zu 2*3 Zyklen DA-EPOCH-R randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS.

e. ENKL

In einer chinesischen multizentrischen Phase-III-RCT[14] in 27 Zentren wurde MESA mit Sandwich-Bestrahlungstherapie mit ESA-Sandwich-Bestrahlung (jeweils 4 Zyklen) bei Patient/innen mit neu diagnostiziertem nasalem ENKL verglichen. Von 2016 bis 2020 wurden 256 Patient/innen ECOG 0-2, Stadium IE-IIE in die Studie eingeschlossen. Nach 2 Zyklen wurde ein Interimassessment mittels PET/CT durchgeführt und Responder erhielten eine Bestrahlungstherapie. Außerdem wurde PET/CT zum Staging und zu Therapieende durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ORR.

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment

Für das Interimstaging unter Einbeziehung von PET/CT beim aggressiven NHL wurden 22 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. 12 Studien beziehen sich auf DLBCL, 2 auf MCL, 4 auf PTCL, 1 auf das Burkitt-Lymphom und 3 auf das ENKL.

f. DLBCL, nicht vorbehandelt

Zehn Studien beim nicht vorbehandeltem DLBCL setzten PET/CT zum Interimstaging ein. Die Studien GAINED, HOVON-84 und POLARIX wurden bereits dargestellt.

Die Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL)-Studie[15] wurde konzipiert, um eine mittels PET/CT-gesteuerte Therapie von erwachsenen Patient/innen mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL und einem ECOG von 0-3 mit 6 Zyklen R-CHOP oder 6 Zyklen R-CHOP plus 2 zusätzlichen Rituximab-Gaben miteinander zu vergleichen. Patient/innen mit einem negativen Interim-PET/CT nach 2 Zyklen R-CHOP erhielten nach Randomisierung weitere 4 Zyklen R-CHOP mit oder ohne zusätzliche Rituximabgaben. Patient/innen mit einem positiven Interim-PET/CT wurden in die Therapieregime R-CHOP (6 Zyklen) oder in eine Therapie nach dem Burkitt-Protokoll randomisiert. PET/CTs wurden auch zu Baseline und zu Therapieende durchgeführt. Die Studie wurde an 78 Zentren in Deutschland von 2007-2012 durchgeführt und schloss 862 Patient/innen ein, davon allerdings nur 607 mit DLBCL. Der primäre Endpunkt war EFS.

In der ROBUST-Studie[16] wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Lenalidomid zum R-CHOP-Schema der Standardtherapie bei erwachsenen Patient/innen mit dem activated B-cell-like (ABC) Subtyp des CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, Stadium II-IV überlegen ist. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-RCT die von 2015 bis 2017 mit 570 Patient/innen in über 250 Zentren in 21 Ländern durchgeführt wurde. PET/CT wurde neben CT und Labortests zur

14 **Zhong, Cheng, Zhang, Xu, Chen, Jiang, et al.** Etoposide, dexamethasone, and pegaspargase with sandwiched radiotherapy in early-stage natural killer/T-cell lymphoma: a randomized phase III study. Innovation 2023;4(3):100426.

15 **Huttmann, Rekowski, Muller, Hertenstein, Franzius, Mesters, et al.** Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. Annals of hematology 2019;98(4):897-907.

16 **Nowakowski, Chiappella, Gascoyne, Scott, Zhang, Jurczak, et al.** ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-Type diffuse large B-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2021;39(12):1317-1328.

Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen, 3-4 Wochen nach 6 Zyklen sowie im Follow-up eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

Die ECOG-ACRIN E1412-Studie[17] wurde parallel zur ROBUST-Studie durchgeführt, mit dem Unterschied, dass Patient/innen mit CD20+ DLBCL ohne Berücksichtigung des Subtyps eingeschlossen wurden. Zudem wurde Lenalidomid höher dosiert. Es handelte sich um eine US-amerikanische multizentrische Phase-II-Studie, die zwischen 2013 und 2017 insgesamt 349 erwachsene Patient/innen eingeschlossen hat. PET/CT wurde zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen (optional falls verfügbar) und nach 6 Zyklen (vorgeschrieben) eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ebenfalls PFS.

Die SENIOR-Studie[18] ist eine weitere RCT aus der französischen LYSA-Gruppe. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-Studie an Patient/innen über 80 Jahre mit CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, die Lenalidomid zusätzlich zu R-mini-CHOP mit R-mini-CHOP alleine (jeweils 6 Zyklen) vergleicht. Von 2014 bis 2017 wurden 249 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. PET/CT war empfohlen als Baseline-Untersuchung und zu Behandlungsende, war aber nicht zwingend vorgeschrieben. Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben.

GOYA[19] war eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit CD 20+ DLBCL, ECOG 0-2, in der R-CHOP mit Obinutuzumab plus CHOP verglichen wurden. Insgesamt wurden 1.418 Patient/innen in 207 Zentren in 29 Ländern zwischen 2011 und 2014 randomisiert. Zur Ermittlung des Therapieansprechens wurde CT und MRT eingesetzt, PET/CT war jedoch erlaubt zu Baseline und zum Therapieende. Bei positivem PET/CT-Befund, d.h. bei Verdacht auf Krankheitsprogression, war anschließend eine vollständige Untersuchung mittels Bildgebung (CT, MRT) und weiteren Untersuchungen erforderlich. Der primäre Endpunkt war PFS.

Shi et al.[20] berichten eine chinesische multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen von 14-75 Jahren mit Niedrig-Risiko-DLBCL zum Vergleich von 4 Zyklen R-CHOP plus 4 Zyklen Rituximab mit 6 Zyklen R-CHOP plus 2 Zyklen Rituximab, die ein vollständiges komplettes Ansprechen im Interim-PET/CT nach 4 Zyklen R-CHOP zeigten. PET/CT wurde außerdem zu Behandlungsende durchgeführt. Zwischen 2016 und 2020 wurden 311 Patient/innen in die Studie eingeschlossen, wovon 290 randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war PFS nach 2 Jahren.

Bei der GUIDANCE-01-Studie[21] handelt es sich ebenfalls um eine chinesische Phase-II-RCT, in der bei erwachsenen Patient/innen mit intermediärem oder Hochrisiko-DLBCL, ECOG 0-2 entweder R-CHOP oder R-CHOP-X gegeben wurde, wobei ‚X' ein nach tumorgenetischer Typisierung festgelegter Wirkstoff war (Ibrutinib, Decitabin, Lenalidomid). Zum Ende der Therapie wurde das Ansprechen mittels PET/CT erhoben. Nach 3 Therapiezyklen wurde zudem ein Interim-PET/CT durchgeführt und nur bei partiellem oder komplettem Ansprechen wurden 3 weitere Therapiezyklen angeschlossen. Außerdem wurde PET/CT im Follow-up

17 **Nowakowski, Hong, Scott, Macon, King, Habermann, et al.** Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. Ebd.:1329-1338.

18 **Oberic, Peyrade, Puyade, Bonnet, Dartigues-Cuilleres, Fabiani, et al.** Subcutaneous rituximab-MiniCHOP compared with subcutaneous rituximab-MiniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. Ebd. (11):1203-1213.

19 **Sehn, Martelli, Trneny, Liu, Bolen, Knapp, et al.** A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. Journal of hematology & oncology 2020;13(1):71.

20 **Shi, He, Yi, Mu, Jiang, Fu, et al.** Positron emission tomography-adapted therapy in low-risk diffuse large B-cell lymphoma: results of a randomized, phase III, non-inferiority trial. Cancer communications 2023;43(8):896-908.

21 **Zhang, Tian, Fu, Wang, Cheng, Yi, et al.** Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. Cancer cell 2023;41(10):1705-1716.

eingesetzt. Von 2019 bis 2020 wurden 128 Patient/innen randomisiert. Primärer Endpunkt war komplettes Ansprechen.

g. DLBCL vorbehandelt

Die Studien BELINDA[8] und ZUMA-7[9] setzten jeweils PET/CT auch zum Interimstaging ein. Beide Studien wurden bereits beschrieben.

h. MCL

Für die Indikation Mantelzelllymphom konnten 2 abgeschlossene Studien identifiziert werden, bei denen PET/CT im Interimstaging eingesetzt wurde: HOVON 75 MCL und SHINE.

Die multizentrische Phase-II-RCT HOVON 75 MCL der niederländischen HOVON-Studiengruppe[22] untersuchte, ob eine Bortezomib-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient/innen bis 65 Jahre mit MCL nach Standardtherapie mit R-CHOP und ASCT das ereignisfreie Überleben verbessert. PET/CT wurde zu Baseline und zusätzlich zum CT zur Einschätzung des Therapieansprechens und zur Bestimmung von residualen Krankheitsherden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie eingesetzt. Zwischen 2007 und 2012 wurden 140 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben.

SHINE[23] ist eine internationale multizentrische Phase-III-Studie bei Patient/innen über 65 Jahre mit unbehandeltem MCL im Stadium II-IV und ECOG 0-1, in der die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie miteinander verglichen wurde. Von 2013-2014 wurden 523 Patient/innen in 183 Zentren weltweit randomisiert. Für die Endpunkterhebung wurde CT eingesetzt, PET/CT war optional beim Screening auf Einschluss, aber erforderlich zur Bestätigung einer kompletten Response. Der primäre Endpunkt war PFS.

i. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem und ein RCT beim vorbehandelten PTCL vor. Die 3 RCTs[10,11,12] beim nicht vorbehandelten PTCL wurden bereits beschrieben.

Bei der internationalen, multizentrischen Phase-III-RCT Lumiere[24] wurden erwachsene Patient/innen eingeschlossen, die eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung nach einer oder mehreren vorherigen systemischen Therapien aufwiesen. Neben PTCL wurden auch Patient/innen mit anaplastischem großzelligem Lymphom, angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom, enteropathieassoziiertem T-Zell-Lymphom, hepatosplenischem T-Zell-Lymphom, subkutanem pannikulitisartigem T-Zell-Lymphom, transformiertem Mycosis fungoides und extranodalem natürlichen Killer-/ T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ eingeschlossen. Verglichen wurde Alisertib mit einer jeweils vom Studienarzt ausgewählten Monotherapie (Pralatrexat, Gemcitabin, Romidepsin). Der Anteil der Patient/innen mit PTCL betrug 44%. Es wurden 271 Patient/innen in 105 Zentren in 27 Ländern von 2012 bis 2014 eingeschlossen. Die Therapieresponse wurde mittels CT und PET/CT alle 8 Wochen und nach Monat 10 alle 12 Wochen bestimmt. Die primären Endpunkte waren komplettes Ansprechen und PFS.

22 **Doorduijn, Zijlstra, Lugtenburg, Kersten, Bohmer, Minnema, et al.** Bortezomib maintenance after R-CHOP, cytarabine and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, results of a randomised phase II HOVON trial. British journal of haematology 2020;190(3):385-393.

23 **Wang, Jurczak, Jerkeman, Trotman, Zinzani, Belada, et al.** Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(26):2482-2494.

24 **O'Connor, Ozcan, Jacobsen, Roncero, Trotman, Demeter, et al.** Randomized phase III study of alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2019;37(8):613-623.

j. Burkitt-Lymphom

Für das Burkitt-Lymphom wurde eine Studie identifiziert, HOVON/SAKK 127, die bereits oben beschrieben wurde[13].

k. ENKL

Für das ENKL wurden 3 RCTs identifiziert[14, 25, 26]. Die Studie von Zong et al.[14] wurde bereits beschrieben. Alle 3 Studien wurden in China durchgeführt.

In einer multizentrischen Phase-IV-RCT[25] wurden Patient/innen zwischen 14 und 70 Jahren und ECOG 0-2 mit nicht vorbehandeltem ENKL in eine DDGP- bzw. eine SMILE-Chemotherapiegruppe über 6 Therapiezyklen randomisiert. Zwischen 2011 und 2019 wurden 87 Patient/innen in 12 Zentren in die Studie eingeschlossen. Zu Baseline wurde entweder ein CT oder ein PET/CT durchgeführt. Nach jeweils 2 Therapiezyklen wurde das Therapieansprechen mit MRT, CT oder PET/CT untersucht. Primärer Endpunkt war PFS.

Wei et al. führten ebenfalls eine RCT an Erwachsenen mit neu diagnostiziertem ENKL im Stadium I-IV durch. Patient/innen wurden entweder mit SVILE oder P-GemOx über 3 Zyklen gefolgt von Radiochemotherapie zur Konsolidierung bei Respondern. Von 2015 bis 2018 wurden insgesamt 103 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline und (neben CT und MRT) nach 3 Zyklen zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ORR nach 3 Zyklen Chemotherapie.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die durch die Fachberatung Medizin vorgelegte Recherche (s. Abschnitt 2.2 oben) nach randomisierten Studien zur Behandlung aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome, in der die PET;PET/CT eingesetzt wurde, hat zur Identifikation von insgesamt N=32 Studien geführt (N=10 Studien zum Primär- bzw. Initialstaging, N=22 Studien zu weiteren Staging-Untersuchungen im Behandlungsverlauf – Doppelzählungen, insofern Studien hier die PET; PET/CT verschieden einsetzen, sind dabei möglich). Es sind hierbei nur Studien berücksichtigt worden, die abgeschlossen wurden und voll publiziert sind.

Für die Nutzenbewertung sind diejenigen Fälle relevant, in denen die PET; PET/CT zur Abgrenzung geeigneter Patientinnen und Patienten in Bezug auf bestimmte Behandlungen und/oder zur Therapiesteuerung im Rahmen der Studien eingesetzt wurde und bei denen im Ergebnis ein Vorteil einer Vorgehensweise (z. B. einer bestimmten Arzneimitteltherapie) gegenüber einer anderen Vorgehensweise analysiert wurde. Im Rahmen der hier vorliegenden Bewertung sind die N=10 Studien, in Bezug auf das bereits vom G-BA positiv bewertete initiale Staging lediglich daraufhin überprüft worden, ob deren Ergebnisse Anlass geben, die Nutzung der PET;PET/CT als ggf. schädlich auszuweisen(s. Abschnitt 2.1).

Bei Patientinnen und Patienten mit vorbekanntem Follikulärem Lymphom Grad I-IIIa, das als indolentes Lymphom angesehen wird, soll bei Verdacht auf eine Transformation zum Grad IIIb oder zum DLBCL, also in ein aggressives Lymphom, eine Staging-Untersuchung innerhalb von 2-4 Wochen durchgeführt und die Manifestation histologisch untersucht werden. Sofern bei dieser umschriebenen Patientengruppe mit symptomatischem und/oder

25 **Wang, Zhang, Liu, Li, Li, Fu, et al.** Efficacy and safety of a pegasparaginase-based chemotherapy regimen vs an L-asparaginase-based chemotherapy regimen for newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a randomized clinical trial. JAMA oncology 2022;8(7):1035-1041.

26 **Wei, Yang, Ye, Cong, Li, Yao, et al.** Outcomes of patients treated with SVILE vs. P-GemOx for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a prospective, randomized controlled study. Cancer biology & medicine 2020;17(3):795-804.

behandlungsbedürftigem Rezidiv oder Progression und Verdacht auf eine Transformation die bildgebende Standarddiagnostik Fragen offen lässt bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion, kann eine PET/CT hier gleichzeitig zum Nachweis der Transformation, zur Festlegung des Biopsieortes und zum Initial-Staging dienen[27]. Die Häufigkeit einer Transformation wurde bei der GALLIUM-Studie mit 2,7 % innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose beobachtet[28]. Somit stellen die Patientinnen und Patienten mit Verdacht (klinisch, laborchemisch, konventionell bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom eine umschriebene Patientengruppe dar, die sowohl aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten als auch aufgrund der therapeutischen Relevanz wie Patientinnen und Patienten mit de novo gesicherten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen behandelt werden müssen, da die PET/CT hier gleichzeitig zum therapiesteuernden Nachweis, als auch zum Initial-Staging nötig ist.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass den metabolisch sehr aktiven Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein histologisch transformiertes follikuläres Lymphom (in ein aggressives Lymphom) zugrunde liegt. In einer prospektiven Studie wurde bei 36 Patienten mit indolenten, davon 23 follikulären Lymphomen und klinischem Verdacht auf eine Transformation eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt[29]. Zum Nachweis der Transformation wurde die Läsion mit dem höchsten Standardized Uptake Value (SUV) biopsiert. Fünfzehn Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener hochmaligner Transformation wiesen signifikant höhere maximale SUV (Median 13,6; Spanne 7,1-41,2) auf als 21 Patientinnen und Patienten, bei denen die Biopsie keine Transformation zeigte (Median 8,6; Spanne 1,7-17,0). Der aussagefähigste Grenzwert lag bei einem SUV von 14, oberhalb dessen Transformationen fast immer (94 % der Fälle) und unterhalb dessen Transformationen fast nie (lediglich 5 % der Fälle) vorlagen. Ein maximaler SUV >17 war immer mit einer Transformation vergesellschaftet. In einer retrospektiven, auf follikuläre Lymphome beschränkten Untersuchung betrug der maximale SUV in 80 Läsionen von 17 nicht transformierten Lymphomen 7,7±4,6 und in 23 Läsionen von 2 transformierten Lymphomen 13,9±10,2[30].

Zusammenfassend, über einzelne Entitäten und Therapiestadien im Bereich der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome hinweg, resultierten aus den im Abschnitt 2.2 dargestellten Studien folgende Ergebnisse (Details zu den jeweiligen Studien sind in Abschnitt 2.2 dargestellt):

In nahezu allen Studien dient die vor, während und nach der Therapie durchgeführte PET;PET/CT in verschiedenen Therapiephasen zur Bewertung des Therapieansprechens, ob eine partielle oder vollständige Remission erreicht wurde. Dies wird in den Publikationen der Studienergebnisse vermerkt, in einigen Fällen ist dies jedoch lediglich dem publizierten bzw. verfügbaren Studienprotokoll zu entnehmen. Die PET; PET/CT ist hier in der Regel als das bevorzugte oder ausschließlich zu nutzende, bildgebende Verfahren auch für unterschiedliche Interim-Untersuchungen bestimmt. In der POLARIX[Fehler! Textmarke nicht definiert.]-Studie beispielsweise ist im Protokoll vermerkt, dass die FDG-PET/CT entsprechend eingesetzt wird,

27 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaf, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folli-kulären Lymphom; Langversion 1.0 [online]. AWMF Registernummer 018/033OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.12.2024].

28 **Mir, Barrington, Brown, Nielsen, Sahin, Meignan, et al.** Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. Blood 2020;135(15):1214-1218.

29 **Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S.** Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. Haematologica 2008;93(3):471-472.

30 **Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F.** Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006;107(1):175-183.

da davon ausgegangen wird, dass diese hier eine Standarddiagnostik zur Bewertung des Krankheitszustandes bzw. dessen Veränderung darstellt. In vielen weiteren Studien ist dies ebenfalls deutlich.

Über diese Form des „Response Assessments“ hinaus wurde die PET; PET/CT in manchen Studien auch im Rahmen der Therapiesteuerung eingesetzt, um entweder die Eignung für eine bestimmte Therapieform zu bewerten (Shi et al.[20]) oder bestimme Therapieentscheidungen im Rahmen einer Behandlungsfolge zu treffen (GUIDANCE-0[Fehler! Textmarke nicht definiert.], BELINDA[8], PETAL[Fehler! Textmarke nicht definiert.]). So wurde in der PETAL-Studie insbesondere versucht, bei Patientinnen und Patienten mit schlechtem Therapieansprechen (durch entsprechende PET-Ergebnisse dokumentiert) bessere Ergebnisse durch eine Therapieintensivierung zu erreichen, was in diesem Fall nicht gelungen ist (s. Abschnitt 2.1). In der von Shi et al. publizierten Studie war dagegen eine Therapiedeeskalation in einer günstigen Risikogruppe erfolgreich, d. h. die Anzahl von erheblichen, unerwünschten Wirkung wurde, ohne Einbußen beim Erreichen des primären Therapieziels, deutlich reduziert. Das Vorliegen einer speziellen, günstigen Risikokonstellation wurde u. a. durch entsprechende PET-Ergebnisse gesichert. In einer post-hoc-Analyse zeigten darüber hinaus diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine solche günstige Risikokonstellation nicht vorlag, deutlich schlechtere Ergebnisse.

In den Publikationen der GUIDANCE-01 und der BELINDA-Studie gibt es Hinweise darauf, dass die PET;PET/CT hier u. a. für einzelne Therapieentscheidungen genutzt wurde. So wurde (GUIDANCE-01) die Anzahl der Chemotherapiezyklen von Interim-PET-Ergebnissen abhängig gemacht („Interim efficacy was evaluated by PET-CT after 3 cycles. Patients who had achieved a complete or partial response received another 3 cycles.”). In der BELINDA-Studie wurden Elemente des weiteren Vorgehens (in einem Studienarm) ebenfalls von PET-Ergebnissen abhängig gemacht, insbesondere die Entscheidung, ob eine weitere Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erfolgen sollte („the week 6 PET-CT was used to evaluate response to chemotherapy for eligibility for either autologous HSCT or a second chemotherapy regimen”). Den letztgenannten Studien ist gemeinsam, dass die PET bzw. PET/CT selbst kein wesentlicher Untersuchungsgegenstand dieser Studien war, was auch für die o. g. Vielzahl an Studien zutrifft, die PET;PET/CT zum Assessment vor, zu Beginn und während der Therapie einsetzten. Denkbar erscheint, dass die PET bzw. PET/CT in weiteren Studien in ähnlicher Form, zur Steuerung von Therapieentscheidung in den Studienarmen, eingesetzt wurde, ohne dass dies den Studienpublikationen entnommen werden kann. Für viele aktuelle bzw. neue, ggf. in Studien untersuchte, Behandlungskonzepte dürfte gelten, dass diese regelhaft unter Einsatz der PET an verschiedenen Punkten und zu unterschiedlichen Zwecken im Rahmen der, z. T. ja mehrstufig und komplex angelegten, Behandlungskonzepte zu Einsatz kommt und so ggf. auch als Teil der jeweiligen Interventionen angesehen werden kann.

Insgesamt geht der G-BA aufgrund der genannten Ergebnisse und in der besonderen Situation des hier gegenständlichen, komplexen und hoch differenzierten Therapiegebietes, davon aus, dass die PET; PET/CT bei Fragestellungen in der Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome eingesetzt werden kann und der Nutzen, falls spezifische Fragestellungen zur Wahl des geeigneten Vorgehens mit Hilfe von PET; PET/CT jeweils beantwortet werden können, anerkannt werden kann. Dies kann insbesondere Situationen betreffen, in der die Realisierung von verbesserten therapeutischen Vorgehensweisen, die in einigen, gleichwohl nicht allen, der zugrundeliegenden Studien gesehen wurden, vorgesehen ist. Insofern solche, mit der Erwartung verbesserter Ergebnisse verbundene, Vorgehensweisen nur realisiert werden können, indem der Einsatz der PET; PET/CT im Behandlungsverlauf erfolgt, ist der Nutzen gegeben.

Eine Bewertung der jeweiligen in den Studien angewandten Verfahren, insbesondere auch Kombinationen und Abfolgen von Arzneimitteltherapien (sowie ggf. auch die Nutzung anderer

Modalitäten wie Stammzelltransplantationen, Radiotherapie oder molekularen Tumoranalysen) ist hiermit nicht verbunden.

Eine lediglich routinemäßige Erfassung des Krankheitszustandes, der Progression oder Remission, ohne vorab erkennbare und angebbare therapeutische Konsequenz ist hierbei jedoch nicht umfasst. Die hier vorliegende Entscheidung umfasst ausdrücklich nicht den Einsatz einer PET; PET/CT -Untersuchung in der Routine-Nachsorge nach Eintritt einer kompletten metabolischen Remission. Es gibt insbesondere keinen Hinweis darauf, dass Patientinnen und Patienten von PET; PET/CT-Untersuchungen in der Nachsorge profitieren, solange kein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv des Non-Hodgkin-Lymphoms besteht. Die aktuelle S3-Leitlinie[31] empfiehlt für das DLBCL nach Erreichen einer kompletten metabolischen Remission in der Nachsorge von asymptomatischen Patientinnen und Patienten keine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT (Empfehlung 9.5).

Die Prüfung der Studien, die dem initialen bzw. Primärstaging dienen (jedenfalls einige Studien können zur Bewertung mehrerer Anwendungsmodalitäten der PET;PET/CT im Behandlungsverlauf herangezogen werden), hat keinen Hinweis ergeben, der die bereits durch den G-BA ausgesprochene Nutzenanerkenntnis in Frage stellte.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

Für die Durchführung der PET; PET/CT allein bedarf es keiner stationären Krankenhausbehandlung. Eine stationäre Krankenhausbehandlung kann jedoch aufgrund anderer Umstände notwendig sein. In diesen Fällen kann auch eine Durchführung der PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Krankenhaus notwendig sein.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der PET; PET/CT bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sprechen.

2.6 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt 2.3) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt 2.4 und 2.5) zusammen. Dabei

31 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 018/038OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 12.12.2024].

konnte insbesondere festgestellt werden, dass der Nutzen der PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit als gegeben anzusehen ist.

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA demnach zu der Feststellung, dass die PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, mit Ausnahme der Anwendung in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlich ist

3. Würdigung der Stellungnahmen

Folgt nach dem Stellungnahmeverfahren

4. Bürokratiekostenermittlung

Platzhalter

5. Verfahrensablauf

folgt

6. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 137c Absatz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) aufgenommen und Anlage II der KHMe-RL entsprechend angepasst.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stand 12.12.2024

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (Bundesanzeiger Nr. 48 (S. 1 523)), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) Nummer 14 (Positronenemissionstomographie) wird wie folgt geändert:

In § 1 Nummer 10 wird die Angabe „Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.“ ersetzt durch die Angabe „Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv.“

II. In der Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) Nummer 39 wird der dritte Spiegelstrich durch den folgenden Spiegelstrich ersetzt:

„- bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der in Anlage I Nummer 14 § 1 Nummer 6 und den Nummern 9 und 10 anerkannten Indikationen.“

III. In Anlage III (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist) wird die Nummer 4 (PET; PET/CT zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie) gestrichen.

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stand 12.12.2024

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Hintergrund ... 2

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs ... 3

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging ... 3

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment ... 6

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit ... 9

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung ... 12

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung ... 12

2.6 Gesamtbewertung ... 12

2.7 Qualitätssicherung ... 13

3. Würdigung der Stellungnahmen ... 13

4. Bürokratiekostenermittlung ... 13

5. Verfahrensablauf ... 13

6. Fazit ... 13

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Durch Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2010[1] (Inkrafttreten: 22. Dezember 2011) wurde unter anderem die Bewertung des Interim-Staging bei Non-Hodgkin-Lymphomen ausgesetzt. Ein Nutzen konnte mangels geeigneter Studienergebnisse nicht anerkannt werden. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass durch laufende Studien nach deren Abschluss eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Da Ergebnisse aussetzungsbegründender Studien noch ausstehend waren, verlängerte der G-BA die Aussetzung der Beschlussfassung zuletzt mit Beschluss vom 17. Mai 2018[2]. Aus regelmäßigen Aktualisierungsrecherchen während der Aussetzung der Beschlussfassung wurde deutlich, dass die aussetzungsbegründenden Studien nach wie vor nicht veröffentlicht (NCT01285765, LNH09-1B) oder abgeschlossen (OPTIMAL-Studie NCT01478542) wurden. Jedoch wurde eine

1 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen vom 21. Oktober 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1218/2010-10-21_MVV-RL-PET-malig-Lymphome_BAnz.pdf.

2 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging) vom 17.05.2018 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3351/2018-05-17_MVV-RL-PET_aggressive_Non-Hodgkin-Lymphome_Interim-Staging_BAnz.pdf.

Veröffentlichung zu einer Studie (NCT02752815) identifiziert, die als RCT im Parallelgruppendesign zwischen 2016 und 2020 in China durchgeführt wurde[20].

Mit Beschluss vom 14. Dezember 2023 wurden die Beratungen wiederaufgenommen[3].

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs

Die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA hat eine Update-Recherche zu Publikationen (randomisiert kontrollierte Studien (RCT)), die in den vergangenen 5 Jahren zur Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome veröffentlicht wurden, durchgeführt.

Die Ergebnisse der abgeschlossenen und publizierten RCT aus der Stellungnahme der FBMed werden nachfolgend dargestellt.

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging

Für die Einbeziehung von PET/CT[4] beim initialen Staging beim aggressiven NHL wurden 10 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. Fünf Studien beziehen sich auf DLBCL, 3 auf PTCL und je eine auf das Burkitt-Lymphom und das ENKL.

Von den 5 Studien zu DLBCL beziehen sich 3 Studien auf Patient/innen mit nicht vorbehandeltem DLBCL, 2 Studien auf die Therapie von Patientinnen mit rezidivierendem oder refraktären DLBCL nach mindestens einer systemischen Ersttherapie.

a. DLBCL, nicht vorbehandelt

Die multizentrische GAINED-Studie[5] der Lymphoma Study Association (LYSA) in Frankreich und Belgien vergleicht die Wirksamkeit von Obinutuzumab mit Rituximab jeweils in Kombination mit CHOP oder ACVBP bei Erwachsenen bis 60 J. mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem DLBCL, die für eine ASCT geeignet sind. Es handelt sich um eine open-label Phase-III-RCT mit insgesamt 670 Patient/innen die von 2012-2015 durchgeführt wurde. PET wurde zur Baseline zum Nachweis mindestens einer hypermetabolischen Läsion als

3 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapieoder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie vom 14. Dezember 2023 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6337/2023-12-14_Wiederaufnahme-Bewertung_PET-CT-Interim-Staging-NHL.pdf.

4 **Abkürzungen**:
Indikation: DLBCL = diffus-großzelliges B-Zell Lymphom; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL = extranodales NK-/T-Zell-Lymphom; MCL = Mantelzell-Lymphom; PMBCL = primäres mediastinales B-Zell-Lymphom; PTCL = peripheres T-Zell-Lymphom; CD20+ = Cluster of Differentiated 20-Antigen
Endpunkte: CR = complete response; EFS = event-free survival; FFS = failure-free survival; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival
Therapie: ASCT = autologe Stammzelltransplantation; CAR-T = Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zelltherapie; ACVBP = Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP = Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CODOX = Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin; DA-EPOCH-R = Etoposid, Prednisolon, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab; DDGP = Cisplatin, Dexamethason, Gemcitabin, Pegaspargase; ESA = Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; ICED = Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Dexmethason; G-CHOP = Obinutuzumab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; GDP = Dexmethason, Gemcitabin, Cisplatin; IVAC = Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin; MESA = Methotrexat, Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; IVE = Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; P-GemOx = Pegaspargase, Gemcitabin, Oxaliplatin; R2-CHOP = Lenalidomid, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SMILE = Methotrexat, Hexadecadrol, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid; SVILE = Ifosfamid, Dexamethason, Pegaspargase, Vindesin, Etoposid; M = Methotrexat; R = Rituximab

5 **Le Gouill, Ghesquieres, Oberic, Morschhauser, Tilly, Ribrag, et al.** Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. Blood 2021;137(17):2307-2320.

Einschlusskriterium sowie zur Therapiesteuerung basierend auf dem Ansprechen nach 2 und 4 Zyklen eingesetzt. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben (EFS) nach 2 Jahren.

Die Studie der Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) 84[6] ist eine in Belgien, Niederlande und Dänemark durchgeführte multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Standard-R-CHOP-14 mit R-CHOP-14 in Kombination mit 4 zusätzlichen Gaben von Rituximab während der ersten 4 Induktionszyklen bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL im Stadium II-IV. Zwischen 2007 und 2012 wurden 600 Patient/innen randomisiert, von denen 574 in die Auswertung einbezogen wurden. PET/CT wurde zu Baseline empfohlen, war aber nicht verpflichtend. Die Response am Ende der Induktionstherapie wurde mittels PET/CT ermittelt. Der primäre Endpunkt war Complete Response (CR) am Ende der Induktionstherapie. Patient/innen mit CR am Ende der Induktionstherapie wurden ein zweites Mal randomisiert in einen Beobachtungsarm und einen Arm mit Rituximab-Erhaltungstherapie.

POLARIX[7] ist eine global-multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL, ECOG 0-2 in der Polatuzumab vedotin plus R-CHP mit R-CHOP über 6 Zyklen mit anschließenden 2 Zyklen Rituximab-Monotherapie in beiden Gruppen verglichen wurde. Es wurden 879 Patient/innen zwischen 2017 und 2019 randomisiert. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und 6-8 Wochen nach Therapieende zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

b. <u>DLBCL vorbehandelt</u>

Die beiden Studien BELINDA und ZUMA-7 wurden bei Patient/innen mit rezidivierendem oder refraktären DLBCL nach Ersttherapie durchgeführt.

Bei der Studie BELINDA[8] handelt es sich um eine Phase-III-RCT bei erwachsenen Patient/innen mit DLBCL, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Verglichen wurden eine CAR-T-Therapie mit Tisagenlecleucel und optionaler Bridge-Therapie mit einer Salvage-Chemotherapie und darauf folgender ASCT. Es wurden 322 Patient/innen aus 18 Ländern von 2019 bis 2021 in die Studie eingeschlossen. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und zur Bestimmung der Response nach 12 Wochen und 6 Monaten eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS nach 12 Wochen.

Die Phase-III-ZUMA-7-Studie[9] schloss ebenfalls erwachsene Patient/innen mit DLBCL ein, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Die Patient/innen wurden entweder zu Axicabtagene ciloleucel mit optionaler Bridging-Therapie oder Standard-Chemotherapie gefolgt von ASCT randomisiert. Die Studie wurde von 2018-2019 weltweit an 77 Zentren durchgeführt. Es wurden insgesamt 379 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zur Überprüfung der Einschlusskriterien vor Randomisierung und zur Bestimmung der Response 50 Tage nach der Randomisierung sowie im Follow-up eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression.

---

6 **Lugtenburg, de Nully Brown, van der Holt, d'Amore, Koene, de Jongh, et al.** Rituximab-CHOP with early rituximab intensification for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized phase III trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020;38(29):3377-3387.

7 **Tilly, Morschhauser, Sehn, Friedberg, Trneny, Sharman, et al.** Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(4):351-363.

8 **Bishop, Dickinson, Purtill, Barba, Santoro, Hamad, et al.** Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-Cell lymphoma. Ebd. (7):629-639.

9 **Locke, Miklos, Jacobson, Perales, Kersten, Oluwole, et al.** Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. The New England Journal of Medicine 2022;386(7):640-654.

c. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem PTCL vor.

Cai et al. 2020[10] berichten Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-RCT mit Patient/innen ab 16 Jahren mit neu diagnostiziertem (ALCL-ALK negativen) PTCL, in der entweder alternierend CEOP/IVE/GDP oder CEOP gegeben wurde. Von 2015 bis 2018 wurden 106 Patient/innen randomisiert. Die Studie wurde in China durchgeführt. PET-CT oder bei einigen Patient/innen auch CT mit Kontrastmittel wurden zu Baseline, nach 3 Zyklen zur Zwischenauswertung und nach Therapieende für die Bewertung des Therapieerfolgs eingesetzt. Der primäre Endpunkt war die Complete Response zu Therapieende.

ECHELON-2[11] war eine globale multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem CD-30-positivem PTCL im Stadium I-IV, in der Brentuximab vedotin plus CHOP mit CHOP verglichen wurde. Von 2013 bis 2016 wurden 452 Patient/innen randomisiert. CT- und PET- wurden beim Screening, nach dem 4. Therapiezyklus und zu Therapieende durchgeführt. Der Nachweis einer FDG-aviden Erkrankung durch PET war ein Einschlusskriterium. Der primäre Endpunkt war PFS.

Kim et al. 2023[12] untersuchten Erwachsene bis 65 Jahre mit nicht vorbehandeltem PTCL im Stadium I-IV und ECOG 0-2 in einer Phase-II-RCT die Wirksamkeit von CHOP vs. ICED als Induktionstherapie bei Patient/innen, die für eine ASCT geeignet sind. Die Studie wurde von 2015 bis 2021 in 21 Zentren in Südkorea durchgeführt, es wurden 138 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline, vor dem 4. Therapiezyklus und nach dem 6. Zyklus zur Bestimmung der Response eingesetzt. Patient/innen mit kompletter Response wurden einer ASCT unterzogen. Während der Nachbeobachtungszeit wurden PET/CT und CT bei Patient/innen durchgeführt, die Zeichen einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs aufwiesen. Der primäre Endpunkt war PFS.

d. Burkitt-Lymphom

Die Studie SAKK-127 der HOVON-Studiengruppe[13] ist eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Burkitt-Lymphom im Stadium III-IV oder Tumorvolumen ≥10 cm aber ohne Befall des Zentralnervensystems. Die Studie wurde zwischen 2014 und 2021 in 26 Zentren in Niederlande, Belgien und der Schweiz durchgeführt, aber aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Bis dahin wurden 89 Patient/innen eingeschlossen. PET/CTs wurden zu Baseline und 4-6 Wochen nach Therapieende durchgeführt. Optional konnte nach der Hälfte der vorgesehenen Therapiezyklen ein PET/CT durchgeführt werden, von dessen Ergebnis die Entscheidung über die weitere Therapie abhängig gemacht wurde. Die Patient/innen wurden entweder zu 2*2 Zyklen R-CODOX-M/R-IVAC oder zu 2*3 Zyklen DA-EPOCH-R randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS.

e. ENKL

10 **Cai, Cheng, Wang, Hu, Song, Huang, et al.** CEOP/IVE/GDP alternating regimen compared with CEOP as the first-line therapy for newly diagnosed patients with peripheral T cell lymphoma: results from a phase 2, multicenter, randomized, controlled clinical trial. Genome medicine 2020;12(1):41.

11 **Horwitz, O'Connor, Pro, Illidge, Fanale, Advani, et al.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10168):229-240.

12 **Kim, Jo, Yoon, Yang, Yoon, Lee, et al.** Comparison of first-line treatment with CHOP versus ICED in patients with peripheral T-cell lymphoma eligible for upfront autologous stem cell transplantation. Frontiers in oncology 2023;13:1230629.

13 **Chamuleau, Stenner, Chitu, Novak, Minnema, Geerts, et al.** R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Haematology 2023;10(12):e966-e975.

In einer chinesischen multizentrischen Phase-III-RCT[14] in 27 Zentren wurde MESA mit Sandwich-Bestrahlungstherapie mit ESA-Sandwich-Bestrahlung (jeweils 4 Zyklen) bei Patient/innen mit neu diagnostiziertem nasalem ENKL verglichen. Von 2016 bis 2020 wurden 256 Patient/innen ECOG 0-2, Stadium IE-IIE in die Studie eingeschlossen. Nach 2 Zyklen wurde ein Interimassessment mittels PET/CT durchgeführt und Responder erhielten eine Bestrahlungstherapie. Außerdem wurde PET/CT zum Staging und zu Therapieende durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ORR.

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment

Für das Interimstaging unter Einbeziehung von PET/CT beim aggressiven NHL wurden 22 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. 12 Studien beziehen sich auf DLBCL, 2 auf MCL, 4 auf PTCL, 1 auf das Burkitt-Lymphom und 3 auf das ENKL.

f. <u>DLBCL, nicht vorbehandelt</u>

Zehn Studien beim nicht vorbehandeltem DLBCL setzten PET/CT zum Interimstaging ein. Die Studien GAINED, HOVON-84 und POLARIX wurden bereits dargestellt.

Die Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL)-Studie[15] wurde konzipiert, um eine mittels PET/CT-gesteuerte Therapie von erwachsenen Patient/innen mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL und einem ECOG von 0-3 mit 6 Zyklen R-CHOP oder 6 Zyklen R-CHOP plus 2 zusätzlichen Rituximab-Gaben miteinander zu vergleichen. Patient/innen mit einem negativen Interim-PET/CT nach 2 Zyklen R-CHOP erhielten nach Randomisierung weitere 4 Zyklen R-CHOP mit oder ohne zusätzliche Rituximabgaben. Patient/innen mit einem positiven Interim-PET/CT wurden in die Therapieregime R-CHOP (6 Zyklen) oder in eine Therapie nach dem Burkitt-Protokoll randomisiert. PET/CTs wurden auch zu Baseline und zu Therapieende durchgeführt. Die Studie wurde an 78 Zentren in Deutschland von 2007-2012 durchgeführt und schloss 862 Patient/innen ein, davon allerdings nur 607 mit DLBCL. Der primäre Endpunkt war EFS.

In der ROBUST-Studie[16] wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Lenalidomid zum R-CHOP-Schema der Standardtherapie bei erwachsenen Patient/innen mit dem activated B-cell-like (ABC) Subtyp des CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, Stadium II-IV überlegen ist. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-RCT die von 2015 bis 2017 mit 570 Patient/innen in über 250 Zentren in 21 Ländern durchgeführt wurde. PET/CT wurde neben CT und Labortests zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen, 3-4 Wochen nach 6 Zyklen sowie im Follow-up eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

Die ECOG-ACRIN E1412-Studie[17] wurde parallel zur ROBUST-Studie durchgeführt, mit dem Unterschied, dass Patient/innen mit CD20+ DLBCL ohne Berücksichtigung des Subtyps eingeschlossen wurden. Zudem wurde Lenalidomid höher dosiert. Es handelte sich um eine

14 **Zhong, Cheng, Zhang, Xu, Chen, Jiang, et al.** Etoposide, dexamethasone, and pegaspargase with sandwiched radiotherapy in early-stage natural killer/T-cell lymphoma: a randomized phase III study. Innovation 2023;4(3):100426.

15 **Huttmann, Rekowski, Muller, Hertenstein, Franzius, Mesters, et al.** Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. Annals of hematology 2019;98(4):897-907.

16 **Nowakowski, Chiappella, Gascoyne, Scott, Zhang, Jurczak, et al.** ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-Type diffuse large B-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2021;39(12):1317-1328.

17 **Nowakowski, Hong, Scott, Macon, King, Habermann, et al.** Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. Ebd.:1329-1338.

US-amerikanische multizentrische Phase-II-Studie, die zwischen 2013 und 2017 insgesamt 349 erwachsene Patient/innen eingeschlossen hat. PET/CT wurde zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen (optional falls verfügbar) und nach 6 Zyklen (vorgeschrieben) eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ebenfalls PFS.

Die SENIOR-Studie[18] ist eine weitere RCT aus der französischen LYSA-Gruppe. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-Studie an Patient/innen über 80 Jahre mit CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, die Lenalidomid zusätzlich zu R-mini-CHOP mit R-mini-CHOP alleine (jeweils 6 Zyklen) vergleicht. Von 2014 bis 2017 wurden 249 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. PET/CT war empfohlen als Baseline-Untersuchung und zu Behandlungsende, war aber nicht zwingend vorgeschrieben. Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben.

GOYA[19] war eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit CD 20+ DLBCL, ECOG 0-2, in der R-CHOP mit Obinutuzumab plus CHOP verglichen wurden. Insgesamt wurden 1.418 Patient/innen in 207 Zentren in 29 Ländern zwischen 2011 und 2014 randomisiert. Zur Ermittlung des Therapieansprechens wurde CT und MRT eingesetzt, PET/CT war jedoch erlaubt zu Baseline und zum Therapieende. Bei positivem PET/CT-Befund, d.h. bei Verdacht auf Krankheitsprogression, war anschließend eine vollständige Untersuchung mittels Bildgebung (CT, MRT) und weiteren Untersuchungen erforderlich. Der primäre Endpunkt war PFS.

Shi et al.[20] berichten eine chinesische multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen von 14-75 Jahren mit Niedrig-Risiko-DLBCL zum Vergleich von 4 Zyklen R-CHOP plus 4 Zyklen Rituximab mit 6 Zyklen R-CHOP plus 2 Zyklen Rituximab, die ein vollständiges komplettes Ansprechen im Interim-PET/CT nach 4 Zyklen R-CHOP zeigten. PET/CT wurde außerdem zu Behandlungsende durchgeführt. Zwischen 2016 und 2020 wurden 311 Patient/innen in die Studie eingeschlossen, wovon 290 randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war PFS nach 2 Jahren.

Bei der GUIDANCE-01-Studie[21] handelt es sich ebenfalls um eine chinesische Phase-II-RCT, in der bei erwachsenen Patient/innen mit intermediärem oder Hochrisiko-DLBCL, ECOG 0-2 entweder R-CHOP oder R-CHOP-X gegeben wurde, wobei ‚X' ein nach tumorgenetischer Typisierung festgelegter Wirkstoff war (Ibrutinib, Decitabin, Lenalidomid). Zum Ende der Therapie wurde das Ansprechen mittels PET/CT erhoben. Nach 3 Therapiezyklen wurde zudem ein Interim-PET/CT durchgeführt und nur bei partiellem oder komplettem Ansprechen wurden 3 weitere Therapiezyklen angeschlossen. Außerdem wurde PET/CT im Follow-up eingesetzt. Von 2019 bis 2020 wurden 128 Patient/innen randomisiert. Primärer Endpunkt war komplettes Ansprechen.

g. DLBCL vorbehandelt

Die Studien BELINDA[8] und ZUMA-7[9] setzten jeweils PET/CT auch zum Interimstaging ein. Beide Studien wurden bereits beschrieben.

h. MCL

18 **Oberic, Peyrade, Puyade, Bonnet, Dartigues-Cuilleres, Fabiani, et al.** Subcutaneous rituximab-MiniCHOP compared with subcutaneous rituximab-MiniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. Ebd. (11):1203-1213.

19 **Sehn, Martelli, Trneny, Liu, Bolen, Knapp, et al.** A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. Journal of hematology & oncology 2020;13(1):71.

20 **Shi, He, Yi, Mu, Jiang, Fu, et al.** Positron emission tomography-adapted therapy in low-risk diffuse large B-cell lymphoma: results of a randomized, phase III, non-inferiority trial. Cancer communications 2023;43(8):896-908.

21 **Zhang, Tian, Fu, Wang, Cheng, Yi, et al.** Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. Cancer cell 2023;41(10):1705-1716.

Für die Indikation Mantelzelllymphom konnten 2 abgeschlossene Studien identifiziert werden, bei denen PET/CT im Interimstaging eingesetzt wurde: HOVON 75 MCL und SHINE.

Die multizentrische Phase-II-RCT HOVON 75 MCL der niederländischen HOVON-Studiengruppe[22] untersuchte, ob eine Bortezomib-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient/innen bis 65 Jahre mit MCL nach Standardtherapie mit R-CHOP und ASCT das ereignisfreie Überleben verbessert. PET/CT wurde zu Baseline und zusätzlich zum CT zur Einschätzung des Therapieansprechens und zur Bestimmung von residualen Krankheitsherden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie eingesetzt. Zwischen 2007 und 2012 wurden 140 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben.

SHINE[23] ist eine internationale multizentrische Phase-III-Studie bei Patient/innen über 65 Jahre mit unbehandeltem MCL im Stadium II-IV und ECOG 0-1, in der die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie miteinander verglichen wurde. Von 2013-2014 wurden 523 Patient/innen in 183 Zentren weltweit randomisiert. Für die Endpunkterhebung wurde CT eingesetzt, PET/CT war optional beim Screening auf Einschluss, aber erforderlich zur Bestätigung einer kompletten Response. Der primäre Endpunkt war PFS.

i. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem und ein RCT beim vorbehandelten PTCL vor. Die 3 RCTs[10,11,12] beim nicht vorbehandelten PTCL wurden bereits beschrieben.

Bei der internationalen, multizentrischen Phase-III-RCT Lumiere[24] wurden erwachsene Patient/innen eingeschlossen, die eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung nach einer oder mehreren vorherigen systemischen Therapien aufwiesen. Neben PTCL wurden auch Patient/innen mit anaplastischem großzelligem Lymphom, angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom, enteropathieassoziiertem T-Zell-Lymphom, hepatosplenischem T-Zell-Lymphom, subkutanem pannikulitisartigem T-Zell-Lymphom, transformiertem Mycosis fungoides und extranodalem natürlichen Killer-/ T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ eingeschlossen. Verglichen wurde Alisertib mit einer jeweils vom Studienarzt ausgewählten Monotherapie (Pralatrexat, Gemcitabin, Romidepsin). Der Anteil der Patient/innen mit PTCL betrug 44%. Es wurden 271 Patient/innen in 105 Zentren in 27 Ländern von 2012 bis 2014 eingeschlossen. Die Therapieresponse wurde mittels CT und PET/CT alle 8 Wochen und nach Monat 10 alle 12 Wochen bestimmt. Die primären Endpunkte waren komplettes Ansprechen und PFS.

j. Burkitt-Lymphom

Für das Burkitt-Lymphom wurde eine Studie identifiziert, HOVON/SAKK 127, die bereits oben beschrieben wurde[13].

22 **Doorduijn, Zijlstra, Lugtenburg, Kersten, Bohmer, Minnema, et al.** Bortezomib maintenance after R-CHOP, cytarabine and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, results of a randomised phase II HOVON trial. British journal of haematology 2020;190(3):385-393.

23 **Wang, Jurczak, Jerkeman, Trotman, Zinzani, Belada, et al.** Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(26):2482-2494.

24 **O'Connor, Ozcan, Jacobsen, Roncero, Trotman, Demeter, et al.** Randomized phase III study of alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2019;37(8):613-623.

k. ENKL

Für das ENKL wurden 3 RCTs identifiziert[14, 25, 26]. Die Studie von Zong et al.[14] wurde bereits beschrieben. Alle 3 Studien wurden in China durchgeführt.

In einer multizentrischen Phase-IV-RCT[25] wurden Patient/innen zwischen 14 und 70 Jahren und ECOG 0-2 mit nicht vorbehandeltem ENKL in eine DDGP- bzw. eine SMILE-Chemotherapiegruppe über 6 Therapiezyklen randomisiert. Zwischen 2011 und 2019 wurden 87 Patient/innen in 12 Zentren in die Studie eingeschlossen. Zu Baseline wurde entweder ein CT oder ein PET/CT durchgeführt. Nach jeweils 2 Therapiezyklen wurde das Therapieansprechen mit MRT, CT oder PET/CT untersucht. Primärer Endpunkt war PFS.

Wei et al. führten ebenfalls eine RCT an Erwachsenen mit neu diagnostiziertem ENKL im Stadium I-IV durch. Patient/innen wurden entweder mit SVILE oder P-GemOx über 3 Zyklen gefolgt von Radiochemotherapie zur Konsolidierung bei Respondern. Von 2015 bis 2018 wurden insgesamt 103 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline und (neben CT und MRT) nach 3 Zyklen zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ORR nach 3 Zyklen Chemotherapie.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die durch die Fachberatung Medizin vorgelegte Recherche (s. Abschnitt 2.2 oben) nach randomisierten Studien zur Behandlung aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome, in der die PET;PET/CT eingesetzt wurde, hat zur Identifikation von insgesamt N=32 Studien geführt (N=10 Studien zum Primär- bzw. Initialstaging, N=22 Studien zu weiteren Staging-Untersuchungen im Behandlungsverlauf – Doppelzählungen, insofern Studien hier die PET; PET/CT verschieden einsetzen, sind dabei möglich). Es sind hierbei nur Studien berücksichtigt worden, die abgeschlossen wurden und voll publiziert sind.

Für die Nutzenbewertung sind diejenigen Fälle relevant, in denen die PET; PET/CT zur Abgrenzung geeigneter Patientinnen und Patienten in Bezug auf bestimmte Behandlungen und/oder zur Therapiesteuerung im Rahmen der Studien eingesetzt wurde und bei denen im Ergebnis ein Vorteil einer Vorgehensweise (z. B. einer bestimmten Arzneimitteltherapie) gegenüber einer anderen Vorgehensweise analysiert wurde. Im Rahmen der hier vorliegenden Bewertung sind die N=10 Studien, in Bezug auf das bereits vom G-BA positiv bewertete initiale Staging lediglich daraufhin überprüft worden, ob deren Ergebnisse Anlass geben, die Nutzung der PET;PET/CT als ggf. schädlich auszuweisen(s. Abschnitt 2.1).

Bei Patientinnen und Patienten mit vorbekanntem Follikulärem Lymphom Grad I-IIIa, das als indolentes Lymphom angesehen wird, soll bei Verdacht auf eine Transformation zum Grad IIIb oder zum DLBCL, also in ein aggressives Lymphom, eine Staging-Untersuchung innerhalb von 2-4 Wochen durchgeführt und die Manifestation histologisch untersucht werden. Sofern bei dieser umschriebenen Patientengruppe mit symptomatischem und/oder behandlungsbedürftigem Rezidiv oder Progression und Verdacht auf eine Transformation die bildgebende Standarddiagnostik Fragen offen lässt bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion, kann eine PET/CT hier gleichzeitig zum Nachweis der Transformation, zur Festlegung

25 **Wang, Zhang, Liu, Li, Li, Fu, et al.** Efficacy and safety of a pegasparaginase-based chemotherapy regimen vs an L-asparaginase-based chemotherapy regimen for newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a randomized clinical trial. JAMA oncology 2022;8(7):1035-1041.

26 **Wei, Yang, Ye, Cong, Li, Yao, et al.** Outcomes of patients treated with SVILE vs. P-GemOx for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a prospective, randomized controlled study. Cancer biology & medicine 2020;17(3):795-804.

des Biopsieortes und zum Initial-Staging dienen[27]. Die Häufigkeit einer Transformation wurde bei der GALLIUM-Studie mit 2,7 % innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose beobachtet[28]. Somit stellen die Patientinnen und Patienten mit Verdacht (klinisch, laborchemisch, konventionell bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom eine umschriebene Patientengruppe dar, die sowohl aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten als auch aufgrund der therapeutischen Relevanz wie Patientinnen und Patienten mit de novo gesicherten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen behandelt werden müssen, da die PET/CT hier gleichzeitig zum therapiesteuernden Nachweis, als auch zum Initial-Staging nötig ist.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass den metabolisch sehr aktiven Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein histologisch transformiertes follikuläres Lymphom (in ein aggressives Lymphom) zugrunde liegt. In einer prospektiven Studie wurde bei 36 Patienten mit indolenten, davon 23 follikulären Lymphomen und klinischem Verdacht auf eine Transformation eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt[29]. Zum Nachweis der Transformation wurde die Läsion mit dem höchsten Standardized Uptake Value (SUV) biopsiert. Fünfzehn Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener hochmaligner Transformation wiesen signifikant höhere maximale SUV (Median 13,6; Spanne 7,1-41,2) auf als 21 Patientinnen und Patienten, bei denen die Biopsie keine Transformation zeigte (Median 8,6; Spanne 1,7-17,0). Der aussagefähigste Grenzwert lag bei einem SUV von 14, oberhalb dessen Transformationen fast immer (94 % der Fälle) und unterhalb dessen Transformationen fast nie (lediglich 5 % der Fälle) vorlagen. Ein maximaler SUV >17 war immer mit einer Transformation vergesellschaftet. In einer retrospektiven, auf follikuläre Lymphome beschränkten Untersuchung betrug der maximale SUV in 80 Läsionen von 17 nicht transformierten Lymphomen 7,7±4,6 und in 23 Läsionen von 2 transformierten Lymphomen 13,9±10,2[30].

Zusammenfassend, über einzelne Entitäten und Therapiestadien im Bereich der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome hinweg, resultierten aus den im Abschnitt 2.2 dargestellten Studien folgende Ergebnisse (Details zu den jeweiligen Studien sind in Abschnitt 2.2 dargestellt):

In nahezu allen Studien dient die vor, während und nach der Therapie durchgeführte PET;PET/CT in verschiedenen Therapiephasen zur Bewertung des Therapieansprechens, ob eine partielle oder vollständige Remission erreicht wurde. Dies wird in den Publikationen der Studienergebnisse vermerkt, in einigen Fällen ist dies jedoch lediglich dem publizierten bzw. verfügbaren Studienprotokoll zu entnehmen. Die PET; PET/CT ist hier in der Regel als das bevorzugte oder ausschließlich zu nutzende, bildgebende Verfahren auch für unterschiedliche Interim-Untersuchungen bestimmt. In der POLARIX[7]-Studie beispielsweise ist im Protokoll vermerkt, dass die FDG-PET/CT entsprechend eingesetzt wird, da davon ausgegangen wird, dass diese hier eine Standarddiagnostik zur Bewertung des Krankheitszustandes bzw. dessen Veränderung darstellt. In vielen weiteren Studien ist dies ebenfalls deutlich.

---

27 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaf, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folli-kulären Lymphom; Langversion 1.0 [online]. AWMF Registernummer 018/033OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.12.2024].

28 **Mir, Barrington, Brown, Nielsen, Sahin, Meignan, et al.** Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. Blood 2020;135(15):1214-1218.

29 **Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S.** Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. Haematologica 2008;93(3):471-472.

30 **Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F.** Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006;107(1):175-183.

Über diese Form des „Response Assessments“ hinaus wurde die PET; PET/CT in manchen Studien auch im Rahmen der Therapiesteuerung eingesetzt, um entweder die Eignung für eine bestimmte Therapieform zu bewerten (Shi et al.[20]) oder bestimme Therapieentscheidungen im Rahmen einer Behandlungsfolge zu treffen (GUIDANCE-0[21], BELINDA[8], PETAL[15]). So wurde in der PETAL-Studie insbesondere versucht, bei Patientinnen und Patienten mit schlechtem Therapieansprechen (durch entsprechende PET-Ergebnisse dokumentiert) bessere Ergebnisse durch eine Therapieintensivierung zu erreichen, was in diesem Fall nicht gelungen ist (s. Abschnitt 2.1). In der von Shi et al. publizierten Studie war dagegen eine Therapiedeeskalation in einer günstigen Risikogruppe erfolgreich, d. h. die Anzahl von erheblichen, unerwünschten Wirkung wurde, ohne Einbußen beim Erreichen des primären Therapieziels, deutlich reduziert. Das Vorliegen einer speziellen, günstigen Risikokonstellation wurde u. a. durch entsprechende PET-Ergebnisse gesichert. In einer post-hoc-Analyse zeigten darüber hinaus diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine solche günstige Risikokonstellation nicht vorlag, deutlich schlechtere Ergebnisse.

In den Publikationen der GUIDANCE-01 und der BELINDA-Studie gibt es Hinweise darauf, dass die PET;PET/CT hier u. a. für einzelne Therapieentscheidungen genutzt wurde. So wurde (GUIDANCE-01) die Anzahl der Chemotherapiezyklen von Interim-PET-Ergebnissen abhängig gemacht („Interim efficacy was evaluated by PET-CT after 3 cycles. Patients who had achieved a complete or partial response received another 3 cycles.”). In der BELINDA-Studie wurden Elemente des weiteren Vorgehens (in einem Studienarm) ebenfalls von PET-Ergebnissen abhängig gemacht, insbesondere die Entscheidung, ob eine weitere Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erfolgen sollte („the week 6 PET-CT was used to evaluate response to chemotherapy for eligibility for either autologous HSCT or a second chemotherapy regimen”). Den letztgenannten Studien ist gemeinsam, dass die PET bzw. PET/CT selbst kein wesentlicher Untersuchungsgegenstand dieser Studien war, was auch für die o. g. Vielzahl an Studien zutrifft, die PET;PET/CT zum Assessment vor, zu Beginn und während der Therapie einsetzten. Denkbar erscheint, dass die PET bzw. PET/CT in weiteren Studien in ähnlicher Form, zur Steuerung von Therapieentscheidung in den Studienarmen, eingesetzt wurde, ohne dass dies den Studienpublikationen entnommen werden kann. Für viele aktuelle bzw. neue, ggf. in Studien untersuchte, Behandlungskonzepte dürfte gelten, dass diese regelhaft unter Einsatz der PET an verschiedenen Punkten und zu unterschiedlichen Zwecken im Rahmen der, z. T. ja mehrstufig und komplex angelegten, Behandlungskonzepte zu Einsatz kommt und so ggf. auch als Teil der jeweiligen Interventionen angesehen werden kann.

Insgesamt geht der G-BA aufgrund der genannten Ergebnisse und in der besonderen Situation des hier gegenständlichen, komplexen und hoch differenzierten Therapiegebietes, davon aus, dass die PET; PET/CT bei Fragestellungen in der Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome eingesetzt werden kann und der Nutzen, falls spezifische Fragestellungen zur Wahl des geeigneten Vorgehens mit Hilfe von PET; PET/CT jeweils beantwortet werden können, anerkannt werden kann. Dies kann insbesondere Situationen betreffen, in der die Realisierung von verbesserten therapeutischen Vorgehensweisen, die in einigen, gleichwohl nicht allen, der zugrundeliegenden Studien gesehen wurden, vorgesehen ist. Insofern solche, mit der Erwartung verbesserter Ergebnisse verbundene, Vorgehensweisen nur realisiert werden können, indem der Einsatz der PET; PET/CT im Behandlungsverlauf erfolgt, ist der Nutzen gegeben.

Eine Bewertung der jeweiligen in den Studien angewandten Verfahren, insbesondere auch Kombinationen und Abfolgen von Arzneimitteltherapien (sowie ggf. auch die Nutzung anderer Modalitäten wie Stammzelltransplantationen, Radiotherapie oder molekularen Tumoranalysen) ist hiermit nicht verbunden.

Eine lediglich routinemäßige Erfassung des Krankheitszustandes, der Progression oder Remission, ohne vorab erkennbare und angebbare therapeutische Konsequenz ist hierbei

jedoch nicht umfasst. Die hier vorliegende Entscheidung umfasst ausdrücklich nicht den Einsatz einer PET; PET/CT -Untersuchung in der Routine-Nachsorge nach Eintritt einer kompletten metabolischen Remission. Es gibt insbesondere keinen Hinweis darauf, dass Patientinnen und Patienten von PET; PET/CT-Untersuchungen in der Nachsorge profitieren, solange kein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv des Non-Hodgkin-Lymphoms besteht. Die aktuelle S3-Leitlinie[31] empfiehlt für das DLBCL nach Erreichen einer kompletten metabolischen Remission in der Nachsorge von asymptomatischen Patientinnen und Patienten keine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT (Empfehlung 9.5).

Die Prüfung der Studien, die dem initialen bzw. Primärstaging dienen (jedenfalls einige Studien können zur Bewertung mehrerer Anwendungsmodalitäten der PET;PET/CT im Behandlungsverlauf herangezogen werden), hat keinen Hinweis ergeben, der die bereits durch den G-BA ausgesprochene Nutzenanerkenntnis in Frage stellte.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Die Anwendung der PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen kann ambulant erfolgen, ist für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und mithin auch in der vertragsärztlichen Versorgung notwendig.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der PET; PET/CT bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sprechen.

2.6 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt 2.3) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt 2.4 und 2.5) zusammen.

31 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 018/038OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 12.12.2024].

Dabei konnte insbesondere festgestellt werden, dass der Nutzen der PET;PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit als gegeben anzusehen ist.

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA demnach zu der Feststellung, dass für die PET;PET/CT bei aggressiven non-Hodgkin-Lymphomen, mit Ausnahme der Anwendung in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv, die nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien zur Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung erfüllt sind.

2.7 Qualitätssicherung

Der patientenrelevante Nutzen der PET; PET/CT hängt nicht zuletzt von der Qualifikation der Leistungserbringer sowie der Einbettung in ein komplettes und entsprechend den therapeutischen Konsequenzen ausgerichtetes Behandlungskonzept ab. Entscheidend für die Erzielung eines möglichst hohen patientenrelevanten Nutzens durch die PET; PET/CT ist daher eine ausreichende Gerätequalität, eine entsprechende Qualifikation der Leistungserbringer bei Durchführung und Auswertung der Befunde sowie eine gute Kooperation mit allen an den Therapieentscheidungen bzw. der Therapie beteiligten Leistungserbringern. Die bereits in der Richtlinie zu verschiedenen Indikationen, für die die PET eingesetzt werden kann, verankerten Empfehlungen zur Qualitätssicherung spiegeln dies wider.

Wie bereits für die zuvor für die Durchführung einer PET; PET/CT durch den G-BA aufgenommene Staging-Untersuchungen beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen bei Ersterkrankung und bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung und die Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome (Initiales Staging) müssen insgesamt für die Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome die Indikationsstellung, die Befundbesprechungen und die Nachbesprechungen zur PET; PET/CT in einem interdisziplinären Team erfolgen, um eine möglichst hohe Qualität des Versorgungsprozesses sicherzustellen. Daher wird auf die hierzu bereits bestehenden Regelungen in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung verwiesen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Folgt nach dem Stellungnahmeverfahren

4. Bürokratiekostenermittlung

Platzhalter

5. Verfahrensablauf

folgt

6. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die PET;

PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) aufgenommen und Anlage II und III der MVV-RL entsprechend angepasst.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

AUSZUG - Richtlinie

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus

Inhalt

§ 1 Ausgeschlossene Methoden 3

(1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt: 3

1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) 3

Anlage I Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind 4

[…] 4

3 Positronenemissionstomographie (PET) 4

Anlage IIMethoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind 6

A. Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien 6

[…] 6

9 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) 6

§ 1 Ausgeschlossene Methoden

(1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

[…]

1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

4.1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zur Bestimmung des Tumorstadiums des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) einschließlich der Detektion von Lungenfernmetastasen bei Patienten, bei denen bereits vor der PET-Diagnostik kein kurativer Therapieansatz mehr möglich erscheint.

4.2 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Nachweis bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv eines primär kurativ behandelten kleinzelligen Lungenkarzinoms.

Unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv, bei denen durch andere bildgebende diagnostische Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.

4.3 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der Anwendung

- bei Staging-Untersuchungen beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen bei Ersterkrankung und bei rezidivierter Erkrankung
- ~~zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen~~ bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion
- bei Kindern und Jugendlichen
- ~~zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie~~

Anlage I Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind

[…]

3 Positronenemissionstomographie (PET)

3.1 PET bei Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfernmetastasen

3.2 PET bei Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen

3.3 PET bei Charakterisierung von Lungenrundherden

Bei der Anwendung der Positronenemissionstomographie gemäß der Nummern 3.1 bis 3.3 muss das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen der Positronenemissionstomographie begründen.

3.4 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zur Bestimmung des Tumorstadiums des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) einschließlich der Detektion von Lungenfernmetastasen soweit dies nicht in § 4 Nummer 4 ausgeschlossen ist.

3.5 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei Staging-Untersuchungen beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen bei Ersterkrankung und bei rezidivierter Erkrankung.

Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms.

3.6 Entscheidung über die Durchführung einer Neck Dissection bei Patienten

- mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren

oder

- mit unbekannten Primärtumorsyndromen des Kopf-Hals-Bereichs.

3.7 Entscheidung über die Durchführung einer laryngoskopischen Biopsie beim Larynxkarzinom, wenn nach Abschluss einer kurativ intendierten Therapie der begründete Verdacht auf eine persistierende Erkrankung oder ein Rezidiv besteht.

3.8 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei malignen Lymphomen bei Kindern und Jugendlichen

3.9 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) ~~zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen~~ bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion.

Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv.

Anlage II Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind

A. Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien

[…]

~~**9 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)**~~

~~9.1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie; verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung des G-BA vom 21. Oktober 2010 (BAnz. 2011 S. 4506) zuletzt geändert am 15. Juli 2021~~

~~Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2021~~

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Richtlinie *(Auszug)*

des Gemeinsamen Bundesausschusses
zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung
(Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)

Inhaltsverzeichnis

Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden 3

14. Positronenemissionstomographie (PET) 3

Anlage II: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen 7

39.Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) 7

Anlage III: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist 8

1. [… 8

~~4. PET; PET/CT zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie~~ 8

Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

[…

14. Positronenemissionstomographie (PET)

§ 1 Zugelassene Indikationen

Die PET darf für die folgenden Indikationen nach Maßgabe der folgenden Paragraphen dieser Nummer zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistung erbracht werden:

1. Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen.
2. Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen.
3. Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist.
4. Bestimmung des Tumorstadiums von kleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Fernmetastasen, es sei denn, dass vor der PET-Diagnostik ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich erscheint.
5. Nachweis eines Rezidivs (bei begründetem Verdacht) bei kleinzelligen Lungenkarzinomen, wenn die Patienten primär kurativ behandelt wurden und wenn durch andere bildgebende Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.
6. Staging-Untersuchungen beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen bei Ersterkrankung und bei rezidivierter Erkrankung. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms.
7. Entscheidung über die Durchführung einer Neck Dissection bei Patienten

- mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren

oder

- mit unbekannten Primärtumorsyndromen des Kopf-Hals-Bereichs.

8. Entscheidung über die Durchführung einer laryngoskopischen Biopsie beim Larynxkarzinom, wenn nach Abschluss einer kurativ intendierten Therapie der begründete Verdacht auf eine persistierende Erkrankung oder ein Rezidiv besteht.
9. Maligne Lymphome bei Kindern und Jugendlichen.
10. ~~Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen~~. Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv.

§ 2 Allgemeine Grundsätze zur Qualitätssicherung der PET

(1) Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch die Ärzte ein, für die Übergangsregelungen der für sie zuständigen Ärztekammern zum Führen der aktuellen Bezeichnung bestehen oder bestanden haben.

(2) Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung dürfen nur Ärzte die PET durchführen, welche alle der folgenden Voraussetzungen erfüllen:

1. Fachärzte für Nuklearmedizin oder Fachärzte für Radiologie, die entsprechend der für sie geltenden Weiterbildungsordnung berechtigt sind, die PET zu erbringen,
2. aktuelle Erfahrung in der Durchführung und Befundung durch Nachweis von mindestens 1000 PET-Untersuchungen zu onkologischen Fragestellungen in der Regel in den letzten fünf Jahren vor Antragstellung,
3. Kenntnisse und Erfahrungen in der Einordnung der PET-Befunde in den diagnostischen Kontext anderer bildgebender Verfahren (z. B. CT oder MRT) und
4. regelmäßige Fortbildungen zur PET und ergänzenden bildgebenden Verfahren zu onkologischen Fragestellungen, insbesondere auch durch Teilnahme an interdisziplinär besetzten Fallkonferenzen oder Qualitätszirkeln.

(3) Die nachfolgenden apparativen Anforderungen sind Mindestvoraussetzungen:

1. Einsatz eines PET-Systems mit einer räumlichen Auflösung von weniger als 7 mm,
2. Möglichkeit der technischen (“softwarebasierten“) Bildfusion mit – ggf. auch zeitversetzt durchgeführter – CT oder MRT und
3. Möglichkeit zur semi-quantitativen Auswertung (SUV-Wert).

(4) Als weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind einzuhalten:

1. Die Indikationsstellung zur PET erfolgt in einem Team in interdisziplinärer Zusammenarbeit. Eine PET darf nur dann durchgeführt werden, wenn das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen der Anwendung der PET begründet. Dies ist mittels Stichproben zu überprüfen.
2. Im interdisziplinären Team erfolgen im Weiteren

- die Befundbesprechungen zur Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens unter Einbeziehung der PET-Befunde und
- die Nachbesprechungen in Kenntnis der histologischen und ggf. operativen Befunde.

3. Positive PET-Befunde, die eine entscheidende Änderung des therapeutischen Vorgehens begründen würden, sind grundsätzlich histologisch oder zytologisch bzw. radiologisch zu verifizieren, um therapeutische Fehlentscheidungen aufgrund falsch-positiver Befunde zu vermeiden. Ausnahmen sind in jedem Einzelfall zu begründen.

(5) Die Dokumentation zur PET hat folgende Bestandteile zu enthalten:

1. Patientenbezogene Dokumentation der Ergebnisse der interdisziplinären Indikationsstellung, der Befundbesprechung und der Nachbesprechung und

2. Patientenbezogene Dokumentation der Übereinstimmung oder Nicht-Übereinstimmung des Ergebnisses der durchgeführten PET-Untersuchungen mit histologischen oder zytologischen bzw. radiologischen Befunden.

§ 3 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nr. 1 – 3

(1) Das in § 2 Absatz 4 beschriebene interdisziplinäre Team besteht mindestens aus dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Absatz 2 Nr. 1, dem für den Patienten onkologisch verantwortlichen Arzt oder Onkologen und einem Facharzt für Thoraxchirurgie (oder Facharzt für Chirurgie mit dem Schwerpunkt Thoraxchirurgie oder Facharzt für Herzchirurgie mit Schwerpunkt Thoraxchirurgie oder Facharzt für Chirurgie mit der Teilgebietsbezeichnung Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, der seinen operativen Schwerpunkt im Bereich Thoraxchirurgie hat) um in jedem Einzelfall abzuwägen, ob die Durchführung der PET zur Entscheidung über eine thoraxchirurgische Intervention erforderlich ist. In diese Entscheidung sollen ggf. Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete (z. B. Pneumologie, Radiologie und Strahlentherapie) einbezogen werden.

(2) Als weitere Maßnahme zur Qualitätssicherung ist die Durchführung der PET an die Voraussetzung geknüpft, dass die Zusammenarbeit mit weiteren, für die Versorgung der betroffenen Patienten gegebenenfalls notwendigen Fachdisziplinen geregelt ist. Diese kann auch durch Kooperationen mit für die Versorgung von GKV-Patienten zugelassenen Institutionen und Einrichtungen erfolgen. Dazu ist für jede kooperierende Einrichtung ein Ansprechpartner zu benennen. Die nachfolgenden Einrichtungen müssen werktäglich verfügbar sein:

- Eigenständige thoraxchirurgische Abteilung mit mindestens zwei in Vollzeit bzw. eine entsprechende Anzahl von in Teilzeit tätigen Fachärzten für Thoraxchirurgie oder den in Abs. 1 genannten thoraxchirurgisch tätigen Fachärzten,
- Radiologie mit dem technischen Fortschritt entsprechender bildgebender Diagnostik (MRT, CT),
- Strahlentherapie,
- Onkologie/Pneumologie und
- Pathologie.

§ 4 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nr. 4 und 5

(1) Das in § 2 Abs. 4 beschriebene interdisziplinäre Team besteht mindestens aus dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Abs. 2 Nr. 1, dem für den Patienten onkologisch verantwortlichen Arzt oder Onkologen oder Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie und einem Facharzt für Strahlentherapie.

(2) Soll die PET zur Klärung der Operabilität eingesetzt werden, ist ein Facharzt für Thoraxchirurgie (oder Facharzt für Chirurgie mit dem Schwerpunkt Thoraxchirurgie oder Facharzt für Herzchirurgie mit Schwerpunkt Thoraxchirurgie oder Facharzt für Chirurgie mit der Teilgebietsbezeichnung Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, der seinen operativen Schwerpunkt im Bereich Thoraxchirurgie hat) einzubeziehen, um in jedem Einzelfall abzuwägen, ob die Durchführung der PET zur Entscheidung über eine thoraxchirurgische Intervention erforderlich ist. In diese Entscheidung sollen ggf. Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden.

(3) § 3 Abs. 2 gilt entsprechend. Ausgenommen hiervon ist die Regelung nach § 3 Abs. 2 Spiegelstrich 1 (Verfügbarkeit einer thoraxchirurgischen Abteilung).

§ 5 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei der Indikation gemäß § 1 Nummer 6 und Nummer 10

(1) Das in § 2 Absatz 4 genannte interdisziplinäre Team besteht mindestens aus

- dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Absatz 2 Nummer 1 und
- dem für den Patienten onkologisch verantwortlichen Arzt oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.

(2) In die Entscheidungen gemäß § 2 Absatz 4 Nummern 1 und 2 sollen Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden, sofern deren Expertise für die Entscheidungsfindung erforderlich ist. § 3 Absatz 2 Satz 1 bis 3 sind anzuwenden. Die nachfolgenden Einrichtungen müssen werktäglich verfügbar sein:

- Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie,
- Radiologie mit dem technischen Fortschritt entsprechender bildgebender Diagnostik (MRT, CT),
- Strahlentherapie und
- Pathologie.

§ 6 Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung bei den Indikationen gemäß § 1 Nummer 7 und Nummer 8

(1) Das in § 2 Absatz 4 genannte interdisziplinäre Team besteht mindestens aus

- dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt gemäß § 2 Absatz 2 Nummer 1,
- Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie,
- dem verantwortlichen Strahlentherapeuten und
- einem Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde oder einem Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

(2) In die Entscheidungen gemäß § 1 Nummer 7 und 8 sollen Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete einbezogen werden, sofern deren Expertise für die Entscheidungsfindung erforderlich ist. § 3 Absatz 2 gilt entsprechend.

Anlage II: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

[…

39. Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

- zur Bestimmung des Tumorstadiums des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) einschließlich der Detektion von Lungenfernmetastasen bei Patienten, bei denen bereits vor der PET-Diagnostik kein kurativer Therapieansatz mehr möglich erscheint.
- zum Nachweis bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv eines primär kurativ behandelten kleinzelligen Lungenkarzinoms;

  unberührt von diesem Ausschluss bleiben Patienten mit begründetem Verdacht auf ein Rezidiv, bei denen durch andere bildgebende diagnostische Verfahren ein lokales oder systemisches Rezidiv nicht gesichert oder nicht ausgeschlossen werden konnte.

  bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der in Anlage I Nummer 14 § 1 Nummer 6 ~~und den Nummern 9 und 10 anerkannten und der in Anlage III Nummer 4 genannten Indikationen.~~ und den Nummern 9 bis 10 anerkannten Indikationen.

…]

Anlage III: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist

1. […

~~**4. PET; PET/CT zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie**~~

~~Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2021.~~

…]

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme über Änderungen der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Siemens Healthineers AG	
16.01.2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Beschlussvorschlag / Tragende Grüne	**Wir begrüßen den im Sinne der Nuklearmedizin in Deutschland und der betroffenen Patientinnen und Patienten gefassten Beschlussvorschlag und bedanken uns für die erbrachten Mühen.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Siemens Healthineers AG		
Die Anhörung findet voraussichtlich im 13. Februar 2025 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	**Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme über Änderungen der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

GE Healthcare GmbH	
20.01.2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Wir stimmen der vorgeschlagenen Richtlinien-Änderung zu.	**Die Ausweitung der Methoden-Anwendung ist medizinisch geboten. Erfreulich ist die Anerkennung der neuen Evidenz, die sich auch aus der Berücksichtigung von Studien außerhalb Deutschlands ableitet.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

GE Healthcare GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich im 13. Februar 2025 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme über Änderungen der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie (Fachverband Elektromediz. Technik)	
22. Januar 2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	**Begründung**
Wir stimmen der vorgeschlagenen Richtlinien-Änderung zu.	**Die Ausweitung der Methoden-Anwendung ist medizinisch geboten. Erfreulich ist die Anerkennung der neuen Evidenz, die sich auch aus der Berücksichtigung von Studien außerhalb Deutschlands ableitet.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie (Fachverband Elektromediz, Technik)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im 13. Februar 2025 statt		
Teilnahmeoptionen	**Einladung**	**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**
Wir nehmen teil.	**Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt**	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	**Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.**	

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Glinkastraße 35
10117 Berlin

Postanschrift:
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:
Dr. Josephine Tautz

Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss, Strukturierte Behandlungs-programme (DMP), Allgemeine medizinische Fragen in der GKV"

213@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

Ausschließlich über Behördenpostfach

Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. März 2025

Bezug: **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen**
Geschäftszeichen: 60704#00008
Berlin, 09.05.2025

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. März 2025 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

J. Tautz

Dr. Josephine Tautz

Hinweis zu unseren Datenschutzinformationen:
Informationen zur Verarbeitung personenbezogener Daten sind in der Datenschutzerklärung des BMG zu finden: www.bundesgesundheitsministerium.de „Stichwort: Datenschutz“ (Bundesgesundheitsministerium Datenschutz). Sollten Sie keinen Internetzugang haben, kann die Information auf dem Postweg zugesandt werden.

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Glinkastraße 35
10117 Berlin

Postanschrift:
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:
Dr. Josephine Tautz

Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss, Strukturierte Behandlungs-programme (DMP), Allgemeine medizinische Fragen in der GKV"

213@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

Ausschließlich über Behördenpostfach

Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. März 2025

Bezug: **Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen**
Geschäftszeichen: 60704#00007
Berlin, 09.05.2025

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. März 2025 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

J. Tautz

Dr. Josephine Tautz

Hinweis zu unseren Datenschutzinformationen:
Informationen zur Verarbeitung personenbezogener Daten sind in der Datenschutzerklärung des BMG zu finden: www.bundesgesundheitsministerium.de „Stichwort: Datenschutz“ (Bundesgesundheitsministerium Datenschutz). Sollten Sie keinen Internetzugang haben, kann die Information auf dem Postweg zugesandt werden.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 07.03.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. § 4 (Ausgeschlossene Methoden) Nummer 4.3 wird wie folgt geändert:

1. der zweite Spiegelstrich wird durch den folgenden Spiegelstrich ersetzt:

„bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion “

2. der vierte Spiegelstrich wird gestrichen.

II. In Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird die Nummer 3.9 durch die folgende Nummer 3.9 ersetzt:

„3.9 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion.

Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv.“

III. In Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) wird in Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) die Nummer 9 gestrichen.

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung : PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 20. März 2025

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Hintergrund ... 2

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs ... 3

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging ... 3

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment ... 6

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit ... 9

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung ... 12

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung ... 12

2.6 Gesamtbewertung ... 13

3. Würdigung der Stellungnahmen ... 13

4. Bürokratiekostenermittlung ... 13

5. Verfahrensablauf ... 13

6. Fazit ... 14

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 5 Satz 3 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Durch Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2010[1] (Inkrafttreten: 22. Dezember 2011) wurde unter anderem die Bewertung des Interim-Staging bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) ausgesetzt. Ein Nutzen konnte mangels geeigneter Studienergebnisse nicht anerkannt werden. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass nach Abschluss noch laufender Studien eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Da Ergebnisse aussetzungsbegründender Studien noch ausstehend waren, verlängerte der G-BA die

1 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen vom 21.10.2010 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1217/2010-10-21_KHMe-RL_PET-malig-Lymphome_BAnz.pdf.

Aussetzung der Beschlussfassung zuletzt mit Beschluss vom 17. Mai 2018[2]. Aus regelmäßigen Aktualisierungsrecherchen während der Aussetzung der Beschlussfassung wurde deutlich, dass die aussetzungsbegründenden Studien nach wie vor nicht veröffentlicht (NCT01285765, LNH09-1B) oder abgeschlossen (OPTIMAL-Studie NCT01478542) wurden. Jedoch wurde eine Veröffentlichung zu einer Studie (NCT02752815) identifiziert, die als RCT im Parallelgruppendesign zwischen 2016 und 2020 in China durchgeführt wurde[20].

Mit Beschluss vom 14. Dezember 2023 wurden die Beratungen wiederaufgenommen[3].

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs

Die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA hat eine Update-Recherche zu Publikationen (randomisiert kontrollierte Studien (RCT)), die in den vergangenen 5 Jahren zur Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome veröffentlicht wurden, durchgeführt.

Die Ergebnisse der abgeschlossenen und publizierten RCT aus der Stellungnahme der FBMed werden nachfolgend dargestellt.

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging

Für die Einbeziehung von PET/CT[4] beim initialen Staging beim aggressiven NHL wurden 10 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. Fünf Studien beziehen sich auf DLBCL, 3 auf PTCL und je eine auf das Burkitt-Lymphom und das ENKL.

Von den 5 Studien zu DLBCL beziehen sich 3 Studien auf Patient/innen mit nicht vorbehandeltem DLBCL, 2 Studien auf die Therapie von Patient/innen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer systemischen Ersttherapie.

---

2 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging) vom 17.05.2018 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3348/2018-05-17_KHMe-RL_PET_Interim-Staging_aggressive_Non-Hodgkin-Lymphome_BAnz.pdf.

3 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapieoder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie vom 14. Dezember 2023 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6337/2023-12-14_Wiederaufnahme-Bewertung_PET-CT-Interim-Staging-NHL.pdf.

4 **Abkürzungen**:
Indikation: DLBCL = diffus-großzelliges B-Zell Lymphom; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL = extranodales NK-/T-Zell-Lymphom; MCL = Mantelzell-Lymphom; PMBCL = primäres mediastinales B-Zell-Lymphom; PTCL = peripheres T-Zell-Lymphom; CD20+ = Cluster of Differentiated 20-Antigen
Endpunkte: CR = complete response; EFS = event-free survival; FFS = failure-free survival; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival
Therapie: ASCT = autologe Stammzelltransplantation; CAR-T = Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zelltherapie; ACVBP = Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP = Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CODOX = Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin; DA-EPOCH-R = Etoposid, Prednisolon, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab; DDGP = Cisplatin, Dexamethason, Gemcitabin, Pegaspargase; ESA = Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; ICED = Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Dexmethason; G-CHOP = Obinutuzumab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; GDP = Dexmethason, Gemcitabin, Cisplatin; IVAC = Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin; MESA = Methotrexat, Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; IVE = Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; P-GemOx = Pegaspargase, Gemcitabin, Oxaliplatin; R2-CHOP = Lenalidomid, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SMILE = Methotrexat, Hexadecadrol, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid; SVILE = Ifosfamid, Dexamethason, Pegaspargase, Vindesin, Etoposid; M = Methotrexat; R = Rituximab

a. DLBCL, nicht vorbehandelt

Die multizentrische GAINED-Studie[5] der Lymphoma Study Association (LYSA) in Frankreich und Belgien vergleicht die Wirksamkeit von Obinutuzumab mit Rituximab jeweils in Kombination mit CHOP oder ACVBP bei Erwachsenen bis 60 Jahre mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem DLBCL, die für eine ASCT geeignet sind. Es handelt sich um eine open-label Phase-III-RCT mit insgesamt 670 Patient/innen die von 2012-2015 durchgeführt wurde. PET wurde zur Baseline zum Nachweis mindestens einer hypermetabolischen Läsion als Einschlusskriterium sowie zur Therapiesteuerung basierend auf dem Ansprechen nach 2 und 4 Zyklen eingesetzt. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben (EFS) nach 2 Jahren.

Die Studie der Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) 84[6] ist eine in Belgien, Niederlande und Dänemark durchgeführte multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Standard-R-CHOP-14 mit R-CHOP-14 in Kombination mit 4 zusätzlichen Gaben von Rituximab während der ersten 4 Induktionszyklen bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL im Stadium II-IV. Zwischen 2007 und 2012 wurden 600 Patient/innen randomisiert, von denen 574 in die Auswertung einbezogen wurden. PET/CT wurde zu Baseline empfohlen, war aber nicht verpflichtend. Die Response am Ende der Induktionstherapie wurde mittels PET/CT ermittelt. Der primäre Endpunkt war Complete Response (CR) am Ende der Induktionstherapie. Patient/innen mit CR am Ende der Induktionstherapie wurden ein zweites Mal randomisiert in einen Beobachtungsarm und einen Arm mit Rituximab-Erhaltungstherapie.

POLARIX[7] ist eine global-multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL, ECOG 0-2 in der Polatuzumab vedotin plus R-CHP mit R-CHOP über 6 Zyklen mit anschließenden 2 Zyklen Rituximab-Monotherapie in beiden Gruppen verglichen wurde. Es wurden 879 Patient/innen zwischen 2017 und 2019 randomisiert. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und 6-8 Wochen nach Therapieende zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

b. DLBCL vorbehandelt

Die beiden Studien BELINDA und ZUMA-7 wurden bei Patient/innen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Ersttherapie durchgeführt.

Bei der Studie BELINDA[8] handelt es sich um eine Phase-III-RCT bei erwachsenen Patient/innen mit DLBCL, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Verglichen wurden eine CAR-T-Therapie mit Tisagenlecleucel und optionaler Bridge-Therapie mit einer Salvage-Chemotherapie und darauf folgender ASCT. Es wurden 322 Patient/innen aus 18 Ländern von 2019 bis 2021 in die Studie eingeschlossen. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und zur Bestimmung der Response nach 12 Wochen und 6 Monaten eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS nach 12 Wochen.

5 **Le Gouill, Ghesquieres, Oberic, Morschhauser, Tilly, Ribrag, et al.** Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. Blood 2021;137(17):2307-2320.

6 **Lugtenburg, de Nully Brown, van der Holt, d'Amore, Koene, de Jongh, et al.** Rituximab-CHOP with early rituximab intensification for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized phase III trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020;38(29):3377-3387.

7 **Tilly, Morschhauser, Sehn, Friedberg, Trneny, Sharman, et al.** Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(4):351-363.

8 **Bishop, Dickinson, Purtill, Barba, Santoro, Hamad, et al.** Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-Cell lymphoma. Ebd. (7):629-639.

Die Phase-III-ZUMA-7-Studie[9] schloss ebenfalls erwachsene Patient/innen mit DLBCL ein, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Die Patient/innen wurden entweder zu Axicabtagene ciloleucel mit optionaler Bridging-Therapie oder Standard-Chemotherapie gefolgt von ASCT randomisiert. Die Studie wurde von 2018-2019 weltweit an 77 Zentren durchgeführt. Es wurden insgesamt 379 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zur Überprüfung der Einschlusskriterien vor Randomisierung und zur Bestimmung der Response 50 Tage nach der Randomisierung sowie im Follow-up eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression.

c. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem PTCL vor.

Cai et al. 2020[10] berichten Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-RCT mit Patient/innen ab 16 Jahren mit neu diagnostiziertem (ALCL-ALK negativen) PTCL, in der entweder alternierend CEOP/IVE/GDP oder CEOP gegeben wurde. Von 2015 bis 2018 wurden 106 Patient/innen randomisiert. Die Studie wurde in China durchgeführt. PET-CT oder bei einigen Patient/innen auch CT mit Kontrastmittel wurden zu Baseline, nach 3 Zyklen zur Zwischenauswertung und nach Therapieende für die Bewertung des Therapieerfolgs eingesetzt. Der primäre Endpunkt war die Complete Response zu Therapieende.

ECHELON-2[11] war eine globale multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem CD-30-positivem PTCL im Stadium I-IV, in der Brentuximab vedotin plus CHOP mit CHOP verglichen wurde. Von 2013 bis 2016 wurden 452 Patient/innen randomisiert. CT- und PET- wurden beim Screening, nach dem 4. Therapiezyklus und zu Therapieende durchgeführt. Der Nachweis einer FDG-aviden Erkrankung durch PET war ein Einschlusskriterium. Der primäre Endpunkt war PFS.

Kim et al. 2023[12] untersuchten Erwachsene bis 65 Jahre mit nicht vorbehandeltem PTCL im Stadium I-IV und ECOG 0-2 in einer Phase-II-RCT die Wirksamkeit von CHOP vs. ICED als Induktionstherapie bei Patient/innen, die für eine ASCT geeignet sind. Die Studie wurde von 2015 bis 2021 in 21 Zentren in Südkorea durchgeführt, es wurden 138 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline, vor dem 4. Therapiezyklus und nach dem 6. Zyklus zur Bestimmung der Response eingesetzt. Patient/innen mit kompletter Response wurden einer ASCT unterzogen. Während der Nachbeobachtungszeit wurden PET/CT und CT bei Patient/innen durchgeführt, die Zeichen einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs aufwiesen. Der primäre Endpunkt war PFS.

9 **Locke, Miklos, Jacobson, Perales, Kersten, Oluwole, et al.** Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. The New England Journal of Medicine 2022;386(7):640-654.

10 **Cai, Cheng, Wang, Hu, Song, Huang, et al.** CEOP/IVE/GDP alternating regimen compared with CEOP as the first-line therapy for newly diagnosed patients with peripheral T cell lymphoma: results from a phase 2, multicenter, randomized, controlled clinical trial. Genome medicine 2020;12(1):41.

11 **Horwitz, O'Connor, Pro, Illidge, Fanale, Advani, et al.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10168):229-240.

12 **Kim, Jo, Yoon, Yang, Yoon, Lee, et al.** Comparison of first-line treatment with CHOP versus ICED in patients with peripheral T-cell lymphoma eligible for upfront autologous stem cell transplantation. Frontiers in oncology 2023;13:1230629.

d. Burkitt-Lymphom

Die Studie SAKK-127 der HOVON-Studiengruppe[13] ist eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Burkitt-Lymphom im Stadium III-IV oder Tumorvolumen ≥10 cm aber ohne Befall des Zentralnervensystems. Die Studie wurde zwischen 2014 und 2021 in 26 Zentren in Niederlande, Belgien und der Schweiz durchgeführt, aber aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Bis dahin wurden 89 Patient/innen eingeschlossen. PET/CTs wurden zu Baseline und 4-6 Wochen nach Therapieende durchgeführt. Optional konnte nach der Hälfte der vorgesehenen Therapiezyklen ein PET/CT durchgeführt werden, von dessen Ergebnis die Entscheidung über die weitere Therapie abhängig gemacht wurde. Die Patient/innen wurden entweder zu 2*2 Zyklen R-CODOX-M/R-IVAC oder zu 2*3 Zyklen DA-EPOCH-R randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS.

e. ENKL

In einer chinesischen multizentrischen Phase-III-RCT[14] in 27 Zentren wurde MESA mit Sandwich-Bestrahlungstherapie mit ESA-Sandwich-Bestrahlung (jeweils 4 Zyklen) bei Patient/innen mit neu diagnostiziertem nasalem ENKL verglichen. Von 2016 bis 2020 wurden 256 Patient/innen ECOG 0-2, Stadium IE-IIE in die Studie eingeschlossen. Nach 2 Zyklen wurde ein Interimassessment mittels PET/CT durchgeführt und Responder erhielten eine Bestrahlungstherapie. Außerdem wurde PET/CT zum Staging und zu Therapieende durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ORR.

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment

Für das Interimstaging unter Einbeziehung von PET/CT beim aggressiven NHL wurden 22 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. 12 Studien beziehen sich auf DLBCL, 2 auf MCL, 4 auf PTCL, 1 auf das Burkitt-Lymphom und 3 auf das ENKL.

f. DLBCL, nicht vorbehandelt

Zehn Studien beim nicht vorbehandeltem DLBCL setzten PET/CT zum Interimstaging ein. Die Studien GAINED, HOVON-84 und POLARIX wurden bereits dargestellt.

Die Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL)-Studie[15] wurde konzipiert, um eine mittels PET/CT-gesteuerte Therapie von erwachsenen Patient/innen mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL und einem ECOG von 0-3 mit 6 Zyklen R-CHOP oder 6 Zyklen R-CHOP plus 2 zusätzlichen Rituximab-Gaben miteinander zu vergleichen. Patient/innen mit einem negativen Interim-PET/CT nach 2 Zyklen R-CHOP erhielten nach Randomisierung weitere 4 Zyklen R-CHOP mit oder ohne zusätzliche Rituximabgaben. Patient/innen mit einem positiven Interim-PET/CT wurden in die Therapieregime R-CHOP (6 Zyklen) oder in eine Therapie nach dem Burkitt-Protokoll randomisiert. PET/CTs wurden auch zu Baseline und zu Therapieende durchgeführt. Die Studie wurde an 78 Zentren in Deutschland von 2007-2012 durchgeführt und schloss 862 Patient/innen ein, davon allerdings nur 607 mit DLBCL. Der primäre Endpunkt war EFS.

13 **Chamuleau, Stenner, Chitu, Novak, Minnema, Geerts, et al.** R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Haematology 2023;10(12):e966-e975.

14 **Zhong, Cheng, Zhang, Xu, Chen, Jiang, et al.** Etoposide, dexamethasone, and pegaspargase with sandwiched radiotherapy in early-stage natural killer/T-cell lymphoma: a randomized phase III study. Innovation 2023;4(3):100426.

15 **Huttmann, Rekowski, Muller, Hertenstein, Franzius, Mesters, et al.** Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. Annals of hematology 2019;98(4):897-907.

In der ROBUST-Studie[16] wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Lenalidomid zum R-CHOP-Schema der Standardtherapie bei erwachsenen Patient/innen mit dem activated B-cell-like (ABC) Subtyp des CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, Stadium II-IV überlegen ist. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-RCT die von 2015 bis 2017 mit 570 Patient/innen in über 250 Zentren in 21 Ländern durchgeführt wurde. PET/CT wurde neben CT und Labortests zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen, 3-4 Wochen nach 6 Zyklen sowie im Follow-up eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

Die ECOG-ACRIN E1412-Studie[17] wurde parallel zur ROBUST-Studie durchgeführt, mit dem Unterschied, dass Patient/innen mit CD20+ DLBCL ohne Berücksichtigung des Subtyps eingeschlossen wurden. Zudem wurde Lenalidomid höher dosiert. Es handelte sich um eine US-amerikanische multizentrische Phase-II-Studie, die zwischen 2013 und 2017 insgesamt 349 erwachsene Patient/innen eingeschlossen hat. PET/CT wurde zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen (optional falls verfügbar) und nach 6 Zyklen (vorgeschrieben) eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ebenfalls PFS.

Die SENIOR-Studie[18] ist eine weitere RCT aus der französischen LYSA-Gruppe. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-Studie an Patient/innen über 80 Jahre mit CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, die Lenalidomid zusätzlich zu R-mini-CHOP mit R-mini-CHOP alleine (jeweils 6 Zyklen) vergleicht. Von 2014 bis 2017 wurden 249 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. PET/CT war empfohlen als Baseline-Untersuchung und zu Behandlungsende, war aber nicht zwingend vorgeschrieben. Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben.

GOYA[19] war eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit CD 20+ DLBCL, ECOG 0-2, in der R-CHOP mit Obinutuzumab plus CHOP verglichen wurden. Insgesamt wurden 1.418 Patient/innen in 207 Zentren in 29 Ländern zwischen 2011 und 2014 randomisiert. Zur Ermittlung des Therapieansprechens wurde CT und MRT eingesetzt, PET/CT war jedoch erlaubt zu Baseline und zum Therapieende. Bei positivem PET/CT-Befund, d.h. bei Verdacht auf Krankheitsprogression, war anschließend eine vollständige Untersuchung mittels Bildgebung (CT, MRT) und weiteren Untersuchungen erforderlich. Der primäre Endpunkt war PFS.

Shi et al.[20] berichten eine chinesische multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen von 14-75 Jahren mit Niedrig-Risiko-DLBCL zum Vergleich von 4 Zyklen R-CHOP plus 4 Zyklen Rituximab mit 6 Zyklen R-CHOP plus 2 Zyklen Rituximab, die ein vollständiges komplettes Ansprechen im Interim-PET/CT nach 4 Zyklen R-CHOP zeigten. PET/CT wurde außerdem zu Behandlungsende durchgeführt. Zwischen 2016 und 2020 wurden 311 Patient/innen in die Studie eingeschlossen, wovon 290 randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war PFS nach 2 Jahren.

16 **Nowakowski, Chiappella, Gascoyne, Scott, Zhang, Jurczak, et al.** ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-Type diffuse large B-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2021;39(12):1317-1328.

17 **Nowakowski, Hong, Scott, Macon, King, Habermann, et al.** Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. Ebd.:1329-1338.

18 **Oberic, Peyrade, Puyade, Bonnet, Dartigues-Cuilleres, Fabiani, et al.** Subcutaneous rituximab-MiniCHOP compared with subcutaneous rituximab-MiniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. Ebd. (11):1203-1213.

19 **Sehn, Martelli, Trneny, Liu, Bolen, Knapp, et al.** A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. Journal of hematology & oncology 2020;13(1):71.

20 **Shi, He, Yi, Mu, Jiang, Fu, et al.** Positron emission tomography-adapted therapy in low-risk diffuse large B-cell lymphoma: results of a randomized, phase III, non-inferiority trial. Cancer communications 2023;43(8):896-908.

Bei der GUIDANCE-01-Studie[21] handelt es sich ebenfalls um eine chinesische Phase-II-RCT, in der bei erwachsenen Patient/innen mit intermediärem oder Hochrisiko-DLBCL, ECOG 0-2 entweder R-CHOP oder R-CHOP-X gegeben wurde, wobei ‚X' ein nach tumorgenetischer Typisierung festgelegter Wirkstoff war (Ibrutinib, Decitabin, Lenalidomid). Zum Ende der Therapie wurde das Ansprechen mittels PET/CT erhoben. Nach 3 Therapiezyklen wurde zudem ein Interim-PET/CT durchgeführt und nur bei partiellem oder komplettem Ansprechen wurden 3 weitere Therapiezyklen angeschlossen. Außerdem wurde PET/CT im Follow-up eingesetzt. Von 2019 bis 2020 wurden 128 Patient/innen randomisiert. Primärer Endpunkt war komplettes Ansprechen.

g. DLBCL vorbehandelt

Die Studien BELINDA[8] und ZUMA-7[9] setzten jeweils PET/CT auch zum Interimstaging ein. Beide Studien wurden bereits beschrieben.

h. MCL

Für die Indikation Mantelzelllymphom konnten 2 abgeschlossene Studien identifiziert werden, bei denen PET/CT im Interimstaging eingesetzt wurde: HOVON 75 MCL und SHINE.

Die multizentrische Phase-II-RCT HOVON 75 MCL der niederländischen HOVON-Studiengruppe[22] untersuchte, ob eine Bortezomib-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient/innen bis 65 Jahre mit MCL nach Standardtherapie mit R-CHOP und ASCT das ereignisfreie Überleben verbessert. PET/CT wurde zu Baseline und zusätzlich zum CT zur Einschätzung des Therapieansprechens und zur Bestimmung von residualen Krankheitsherden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie eingesetzt. Zwischen 2007 und 2012 wurden 140 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben.

SHINE[23] ist eine internationale multizentrische Phase-III-Studie bei Patient/innen über 65 Jahre mit unbehandeltem MCL im Stadium II-IV und ECOG 0-1, in der die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie miteinander verglichen wurde. Von 2013-2014 wurden 523 Patient/innen in 183 Zentren weltweit randomisiert. Für die Endpunkterhebung wurde CT eingesetzt, PET/CT war optional beim Screening auf Einschluss, aber erforderlich zur Bestätigung einer kompletten Response. Der primäre Endpunkt war PFS.

i. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem und ein RCT beim vorbehandelten PTCL vor. Die 3 RCTs[10,11,12] beim nicht vorbehandelten PTCL wurden bereits beschrieben.

Bei der internationalen, multizentrischen Phase-III-RCT Lumiere[24] wurden erwachsene Patient/innen eingeschlossen, die eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung nach einer oder mehreren vorherigen systemischen Therapien aufwiesen. Neben PTCL wurden auch

21 **Zhang, Tian, Fu, Wang, Cheng, Yi, et al.** Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. Cancer cell 2023;41(10):1705-1716.

22 **Doorduijn, Zijlstra, Lugtenburg, Kersten, Bohmer, Minnema, et al.** Bortezomib maintenance after R-CHOP, cytarabine and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, results of a randomised phase II HOVON trial. British journal of haematology 2020;190(3):385-393.

23 **Wang, Jurczak, Jerkeman, Trotman, Zinzani, Belada, et al.** Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(26):2482-2494.

24 **O'Connor, Ozcan, Jacobsen, Roncero, Trotman, Demeter, et al.** Randomized phase III study of alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2019;37(8):613-623.

Patient/innen mit anaplastischem großzelligem Lymphom, angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom, enteropathieassoziiertem T-Zell-Lymphom, hepatosplenischem T-Zell-Lymphom, subkutanem pannikulitisartigem T-Zell-Lymphom, transformiertem Mycosis fungoides und extranodalem natürlichen Killer-/ T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ eingeschlossen. Verglichen wurde Alisertib mit einer jeweils vom Studienarzt ausgewählten Monotherapie (Pralatrexat, Gemcitabin, Romidepsin). Der Anteil der Patient/innen mit PTCL betrug 44%. Es wurden 271 Patient/innen in 105 Zentren in 27 Ländern von 2012 bis 2014 eingeschlossen. Die Therapieresponse wurde mittels CT und PET/CT alle 8 Wochen und nach Monat 10 alle 12 Wochen bestimmt. Die primären Endpunkte waren komplettes Ansprechen und PFS.

j. Burkitt-Lymphom

Für das Burkitt-Lymphom wurde eine Studie identifiziert, HOVON/SAKK 127, die bereits oben beschrieben wurde[13].

k. ENKL

Für das ENKL wurden 3 RCTs identifiziert[14, 25, 26]. Die Studie von Zong et al.[14] wurde bereits beschrieben. Alle 3 Studien wurden in China durchgeführt.

In einer multizentrischen Phase-IV-RCT[25] wurden Patient/innen zwischen 14 und 70 Jahren und ECOG 0-2 mit nicht vorbehandeltem ENKL in eine DDGP- bzw. eine SMILE-Chemotherapiegruppe über 6 Therapiezyklen randomisiert. Zwischen 2011 und 2019 wurden 87 Patient/innen in 12 Zentren in die Studie eingeschlossen. Zu Baseline wurde entweder ein CT oder ein PET/CT durchgeführt. Nach jeweils 2 Therapiezyklen wurde das Therapieansprechen mit MRT, CT oder PET/CT untersucht. Primärer Endpunkt war PFS.

Wei et al. führten ebenfalls eine RCT an Erwachsenen mit neu diagnostiziertem ENKL im Stadium I-IV durch. Patient/innen wurden entweder mit SVILE oder P-GemOx über 3 Zyklen gefolgt von Radiochemotherapie zur Konsolidierung bei Respondern. Von 2015 bis 2018 wurden insgesamt 103 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline und (neben CT und MRT) nach 3 Zyklen zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ORR nach 3 Zyklen Chemotherapie.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die durch die Fachberatung Medizin vorgelegte Recherche (s. Abschnitt 2.2 oben) nach randomisierten Studien zur Behandlung aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome, in der die PET; PET/CT eingesetzt wurde, hat zur Identifikation von insgesamt N=32 Studien geführt (N=10 Studien zum Primär- bzw. Initialstaging, N=22 Studien zu weiteren Staging-Untersuchungen im Behandlungsverlauf – Doppelzählungen, insofern Studien hier die PET; PET/CT verschieden einsetzen, sind dabei möglich). Es sind hierbei nur Studien berücksichtigt worden, die abgeschlossen wurden und voll publiziert sind.

Für die Nutzenbewertung sind diejenigen Fälle relevant, in denen die PET; PET/CT zur Abgrenzung geeigneter Patientinnen und Patienten in Bezug auf bestimmte Behandlungen und/oder zur Therapiesteuerung im Rahmen der Studien eingesetzt wurde und bei denen im Ergebnis ein Vorteil einer Vorgehensweise (z. B. einer bestimmten Arzneimitteltherapie)

25 **Wang, Zhang, Liu, Li, Li, Fu, et al.** Efficacy and safety of a pegasparaginase-based chemotherapy regimen vs an L-asparaginase-based chemotherapy regimen for newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a randomized clinical trial. JAMA oncology 2022;8(7):1035-1041.

26 **Wei, Yang, Ye, Cong, Li, Yao, et al.** Outcomes of patients treated with SVILE vs. P-GemOx for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a prospective, randomized controlled study. Cancer biology & medicine 2020;17(3):795-804.

gegenüber einer anderen Vorgehensweise analysiert wurde. Im Rahmen der hier vorliegenden Bewertung sind die N=10 Studien, in Bezug auf das bereits vom G-BA positiv bewertete initiale Staging lediglich daraufhin überprüft worden, ob deren Ergebnisse Anlass geben, die Nutzung der PET; PET/CT als ggf. schädlich auszuweisen (s. Abschnitt 2.1).

Bei Patientinnen und Patienten mit vorbekanntem Follikulärem Lymphom Grad I-IIIa, das als indolentes Lymphom angesehen wird, soll bei Verdacht auf eine Transformation zum Grad IIIb oder zum DLBCL, also in ein aggressives Lymphom, eine Staging-Untersuchung innerhalb von 2-4 Wochen durchgeführt und die Manifestation histologisch untersucht werden. Sofern bei dieser umschriebenen Patientengruppe mit symptomatischem und/oder behandlungsbedürftigem Rezidiv oder Progression und Verdacht auf eine Transformation die bildgebende Standarddiagnostik Fragen offen lässt bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion, kann eine PET/CT hier gleichzeitig zum Nachweis der Transformation, zur Festlegung des Biopsieortes und zum Initial-Staging dienen[27]. Die Häufigkeit einer Transformation wurde bei der GALLIUM-Studie mit 2,7 % innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose beobachtet[28]. Somit stellen die Patientinnen und Patienten mit Verdacht (klinisch, laborchemisch, konventionell bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom eine umschriebene Patientengruppe dar, die sowohl aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten als auch aufgrund der therapeutischen Relevanz wie Patientinnen und Patienten mit de novo gesicherten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen behandelt werden müssen, da die PET/CT hier gleichzeitig zum therapiesteuernden Nachweis, als auch zum Initial-Staging nötig ist.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass den metabolisch sehr aktiven Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein histologisch transformiertes follikuläres Lymphom (in ein aggressives Lymphom) zugrunde liegt. In einer prospektiven Studie wurde bei 36 Patienten mit indolenten, davon 23 follikulären Lymphomen und klinischem Verdacht auf eine Transformation eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt[29]. Zum Nachweis der Transformation wurde die Läsion mit dem höchsten Standardized Uptake Value (SUV) biopsiert. Fünfzehn Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener hochmaligner Transformation wiesen signifikant höhere maximale SUV (Median 13,6; Spanne 7,1-41,2) auf als 21 Patientinnen und Patienten, bei denen die Biopsie keine Transformation zeigte (Median 8,6; Spanne 1,7-17,0). Der aussagefähigste Grenzwert lag bei einem SUV von 14, oberhalb dessen Transformationen fast immer (94 % der Fälle) und unterhalb dessen Transformationen fast nie (lediglich 5 % der Fälle) vorlagen. Ein maximaler SUV >17 war immer mit einer Transformation vergesellschaftet. In einer retrospektiven, auf follikuläre Lymphome beschränkten Untersuchung betrug der maximale SUV in 80 Läsionen von 17 nicht transformierten Lymphomen 7,7±4,6 und in 23 Läsionen von 2 transformierten Lymphomen 13,9±10,2[30].

27 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaf, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Langversion 1.0 [online]. AWMF Registernummer 018/033OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.12.2024].

28 **Mir, Barrington, Brown, Nielsen, Sahin, Meignan, et al.** Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. Blood 2020;135(15):1214-1218.

29 **Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S.** Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. Haematologica 2008;93(3):471-472.

30 **Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F.** Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006;107(1):175-183.

Zusammenfassend, über einzelne Entitäten und Therapiestadien im Bereich der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome hinweg, resultierten aus den im Abschnitt 2.2 dargestellten Studien folgende Ergebnisse (Details zu den jeweiligen Studien sind in Abschnitt 2.2 dargestellt):

In nahezu allen Studien dient die vor, während und nach der Therapie durchgeführte PET; PET/CT in verschiedenen Therapiephasen zur Bewertung des Therapieansprechens, ob eine partielle oder vollständige Remission erreicht wurde. Dies wird in den Publikationen der Studienergebnisse vermerkt, in einigen Fällen ist dies jedoch lediglich dem publizierten bzw. verfügbaren Studienprotokoll zu entnehmen. Die PET; PET/CT ist hier in der Regel als das bevorzugte oder ausschließlich zu nutzende, bildgebende Verfahren auch für unterschiedliche Interim-Untersuchungen bestimmt. In der POLARIX[Fehler! Textmarke nicht definiert.]-Studie beispielsweise ist im Protokoll vermerkt, dass die FDG-PET/CT entsprechend eingesetzt wird, da davon ausgegangen wird, dass diese hier eine Standarddiagnostik zur Bewertung des Krankheitszustandes bzw. dessen Veränderung darstellt. In vielen weiteren Studien ist dies ebenfalls deutlich.

Über diese Form des „Response Assessments“ hinaus wurde die PET; PET/CT in manchen Studien auch im Rahmen der Therapiesteuerung eingesetzt, um entweder die Eignung für eine bestimmte Therapieform zu bewerten (Shi et al.[20]) oder bestimme Therapieentscheidungen im Rahmen einer Behandlungsfolge zu treffen (GUIDANCE-0[Fehler! Textmarke nicht definiert.], BELINDA[8], PETAL[Fehler! Textmarke nicht definiert.]). So wurde in der PETAL-Studie insbesondere versucht, bei Patientinnen und Patienten mit schlechtem Therapieansprechen (durch entsprechende PET-Ergebnisse dokumentiert) bessere Ergebnisse durch eine Therapieintensivierung zu erreichen, was in diesem Fall nicht gelungen ist (s. Abschnitt 2.1). In der von Shi et al. publizierten Studie war dagegen eine Therapiedeeskalation in einer günstigen Risikogruppe erfolgreich, d. h. die Anzahl von erheblichen, unerwünschten Wirkung wurde, ohne Einbußen beim Erreichen des primären Therapieziels, deutlich reduziert. Das Vorliegen einer speziellen, günstigen Risikokonstellation wurde u. a. durch entsprechende PET-Ergebnisse gesichert. In einer post-hoc-Analyse zeigten darüber hinaus diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine solche günstige Risikokonstellation nicht vorlag, deutlich schlechtere Ergebnisse.

In den Publikationen der GUIDANCE-01 und der BELINDA-Studie gibt es Hinweise darauf, dass die PET; PET/CT hier u. a. für einzelne Therapieentscheidungen genutzt wurde. So wurde (GUIDANCE-01) die Anzahl der Chemotherapiezyklen von Interim-PET-Ergebnissen abhängig gemacht („Interim efficacy was evaluated by PET-CT after 3 cycles. Patients who had achieved a complete or partial response received another 3 cycles.”). In der BELINDA-Studie wurden Elemente des weiteren Vorgehens (in einem Studienarm) ebenfalls von PET-Ergebnissen abhängig gemacht, insbesondere die Entscheidung, ob eine weitere Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erfolgen sollte („the week 6 PET-CT was used to evaluate response to chemotherapy for eligibility for either autologous HSCT or a second chemotherapy regimen”). Den letztgenannten Studien ist gemeinsam, dass die PET bzw. PET/CT selbst kein wesentlicher Untersuchungsgegenstand dieser Studien war, was auch für die o. g. Vielzahl an Studien zutrifft, die PET;PET/CT zum Assessment vor, zu Beginn und während der Therapie einsetzten. Denkbar erscheint, dass die PET bzw. PET/CT in weiteren Studien in ähnlicher Form, zur Steuerung von Therapieentscheidung in den Studienarmen, eingesetzt wurde, ohne dass dies den Studienpublikationen entnommen werden kann. Für viele aktuelle bzw. neue, ggf. in Studien untersuchte, Behandlungskonzepte dürfte gelten, dass diese regelhaft unter Einsatz der PET an verschiedenen Punkten und zu unterschiedlichen Zwecken im Rahmen der, z. T. ja mehrstufig und komplex angelegten, Behandlungskonzepte zum Einsatz kommt und so ggf. auch als Teil der jeweiligen Interventionen angesehen werden kann.

Insgesamt geht der G-BA aufgrund der genannten Ergebnisse und in der besonderen Situation des hier gegenständlichen, komplexen und hoch differenzierten Therapiegebietes, davon aus, dass die PET; PET/CT bei Fragestellungen in der Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-

Lymphome eingesetzt werden kann und der Nutzen, falls spezifische Fragestellungen zur Wahl des geeigneten Vorgehens mit Hilfe von PET; PET/CT jeweils beantwortet werden können, anerkannt werden kann. Dies kann insbesondere Situationen betreffen, in der die Realisierung von verbesserten therapeutischen Vorgehensweisen, die in einigen, gleichwohl nicht allen, der zugrundeliegenden Studien gesehen wurden, vorgesehen ist. Insofern solche, mit der Erwartung verbesserter Ergebnisse verbundene, Vorgehensweisen nur realisiert werden können, indem der Einsatz der PET; PET/CT im Behandlungsverlauf erfolgt, ist der Nutzen gegeben.

Eine Bewertung der jeweiligen in den Studien angewandten Verfahren, insbesondere auch Kombinationen und Abfolgen von Arzneimitteltherapien (sowie ggf. auch die Nutzung anderer Modalitäten wie Stammzelltransplantationen, Radiotherapie oder molekularen Tumoranalysen) ist hiermit nicht verbunden.

Eine lediglich routinemäßige Erfassung des Krankheitszustandes, der Progression oder Remission, ohne vorab erkennbare und angebbare therapeutische Konsequenz ist hierbei jedoch nicht umfasst. Die hier vorliegende Entscheidung umfasst ausdrücklich nicht den Einsatz einer PET; PET/CT -Untersuchung in der Routine-Nachsorge nach Eintritt einer kompletten metabolischen Remission. Es gibt insbesondere keinen Hinweis darauf, dass Patientinnen und Patienten von PET; PET/CT-Untersuchungen in der Nachsorge profitieren, solange kein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv des Non-Hodgkin-Lymphoms besteht. Die aktuelle S3-Leitlinie[31] empfiehlt für das DLBCL nach Erreichen einer kompletten metabolischen Remission in der Nachsorge von asymptomatischen Patientinnen und Patienten keine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT (Empfehlung 9.5).

Die Prüfung der Studien, die dem initialen bzw. Primärstaging dienen (jedenfalls einige Studien können zur Bewertung mehrerer Anwendungsmodalitäten der PET; PET/CT im Behandlungsverlauf herangezogen werden), hat keinen Hinweis ergeben, der die bereits durch den G-BA ausgesprochene Nutzenanerkenntnis in Frage stellte.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

Für die Durchführung der PET; PET/CT allein bedarf es keiner stationären Krankenhausbehandlung. Eine stationäre Krankenhausbehandlung kann jedoch aufgrund anderer Umstände notwendig sein. In diesen Fällen kann auch eine Durchführung der PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Krankenhaus notwendig sein.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT bei

31 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 018/038OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 12.12.2024].

malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der PET; PET/CT bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sprechen.

2.6 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt 2.3) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt 2.4 und 2.5) zusammen. Dabei konnte insbesondere festgestellt werden, dass der Nutzen der PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit als gegeben anzusehen ist.

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA demnach zu der Feststellung, dass die PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion, mit Ausnahme der Anwendung in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlich ist.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Die Stellungnehmer stimmen dem vorgelegten Beschlussentwurf zu, so dass sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf ergibt.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.10.2010	G-BA	Beschluss über die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
19.02.2015	G-BA	Beschluss über die Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
17.05.2018	G-BA	Beschluss über die Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging)
14.12.2023	UA MB	Wiederaufnahme der Beratungen zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging)
12.12.2024	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
13.02.2025	UA MB	Anhörung sowie Auswertung und Würdigung der vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen für das Plenum
20.03.2025	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

6. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 137c Absatz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) aufgenommen und Anlage II der KHMe-RL entsprechend angepasst.

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnzS. 1 523), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Januar 2025 (BAnz AT 17.04.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) Nummer 14 (Positronenemissionstomographie) wird wie folgt geändert:

In § 1 Nummer 10 wird die Angabe „Initiales Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen.“ ersetzt durch die Angabe „Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und Untersuchung bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz der PET in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv.“

II. In der Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) Nummer 39 wird der dritte Spiegelstrich durch den folgenden Spiegelstrich ersetzt:

„bei malignen Lymphomen mit Ausnahme der in Anlage I Nummer 14 § 1 Nummer 6 und den Nummern 9 und 10 anerkannten Indikationen.“

III. In Anlage III (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist) wird die Nummer 4 (PET; PET/CT zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie) gestrichen.

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 20. März 2025

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 2

2.1 Hintergrund ... 2

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs ... 3

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging ... 3

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment ... 6

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit ... 9

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung ... 12

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung ... 12

2.6 Gesamtbewertung ... 12

2.7 Qualitätssicherung ... 13

3. Würdigung der Stellungnahmen ... 13

4. Bürokratiekostenermittlung ... 13

5. Verfahrensablauf ... 14

6. Fazit ... 14

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Durch Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2010[1] (Inkrafttreten: 22. Dezember 2011) wurde unter anderem die Bewertung des Interim-Staging bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) ausgesetzt. Ein Nutzen konnte mangels geeigneter Studienergebnisse nicht anerkannt werden. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass nach Abschluss noch laufender Studien eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Da Ergebnisse aussetzungsbegründender Studien noch ausstehend waren, verlängerte der G-BA die Aussetzung der Beschlussfassung zuletzt mit Beschluss vom 17. Mai 2018[2]. Aus regelmäßigen Aktualisierungsrecherchen während der Aussetzung der Beschlussfassung wurde deutlich, dass die aussetzungsbegründenden Studien nach wie vor nicht veröffentlicht (NCT01285765, LNH09-1B) oder abgeschlossen (OPTIMAL-Studie NCT01478542) wurden. Jedoch wurde eine

1 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen vom 21. Oktober 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1218/2010-10-21_MVV-RL-PET-malig-Lymphome_BAnz.pdf.

2 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging) vom 17.05.2018 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3351/2018-05-17_MVV-RL-PET_aggressive_Non-Hodgkin-Lymphome_Interim-Staging_BAnz.pdf.

Veröffentlichung zu einer Studie (NCT02752815) identifiziert, die als RCT im Parallelgruppendesign zwischen 2016 und 2020 in China durchgeführt wurde[20].

Mit Beschluss vom 14. Dezember 2023 wurden die Beratungen wiederaufgenommen[3].

2.2 Ergebnisse von abgeschlossenen und publizierten RCTs

Die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA hat eine Update-Recherche zu Publikationen (randomisiert kontrollierte Studien (RCT)), die in den vergangenen 5 Jahren zur Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome veröffentlicht wurden, durchgeführt.

Die Ergebnisse der abgeschlossenen und publizierten RCT aus der Stellungnahme der FBMed werden nachfolgend dargestellt.

2.2.1 Primärstaging / initiales Staging

Für die Einbeziehung von PET/CT[4] beim initialen Staging beim aggressiven NHL wurden 10 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. Fünf Studien beziehen sich auf DLBCL, 3 auf PTCL und je eine auf das Burkitt-Lymphom und das ENKL.

Von den 5 Studien zu DLBCL beziehen sich 3 Studien auf Patient/innen mit nicht vorbehandeltem DLBCL, 2 Studien auf die Therapie von Patient/innen mit rezidivierendem oder refraktären DLBCL nach mindestens einer systemischen Ersttherapie.

a. DLBCL, nicht vorbehandelt

Die multizentrische GAINED-Studie[5] der Lymphoma Study Association (LYSA) in Frankreich und Belgien vergleicht die Wirksamkeit von Obinutuzumab mit Rituximab jeweils in Kombination mit CHOP oder ACVBP bei Erwachsenen bis 60 Jahre mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem DLBCL, die für eine ASCT geeignet sind. Es handelt sich um eine open-label Phase-III-RCT mit insgesamt 670 Patient/innen die von 2012-2015 durchgeführt wurde. PET wurde zur Baseline zum Nachweis mindestens einer hypermetabolischen Läsion als

3 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren: Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) zum Interim-Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis sechs Zyklen Chemotherapieoder Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie vom 14. Dezember 2023 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 11.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6337/2023-12-14_Wiederaufnahme-Bewertung_PET-CT-Interim-Staging-NHL.pdf.

4 **Abkürzungen**:
Indikation: DLBCL = diffus-großzelliges B-Zell Lymphom; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ENKL = extranodales NK-/T-Zell-Lymphom; MCL = Mantelzell-Lymphom; PMBCL = primäres mediastinales B-Zell-Lymphom; PTCL = peripheres T-Zell-Lymphom; CD20+ = Cluster of Differentiated 20-Antigen
Endpunkte: CR = complete response; EFS = event-free survival; FFS = failure-free survival; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival
Therapie: ASCT = autologe Stammzelltransplantation; CAR-T = Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zelltherapie; ACVBP = Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP = Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CODOX = Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin; DA-EPOCH-R = Etoposid, Prednisolon, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab; DDGP = Cisplatin, Dexamethason, Gemcitabin, Pegaspargase; ESA = Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; ICED = Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Dexmethason; G-CHOP = Obinutuzumab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; GDP = Dexmethason, Gemcitabin, Cisplatin; IVAC = Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin; MESA = Methotrexat, Pegaspargase, Etoposid, Dexmethason; IVE = Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; P-GemOx = Pegaspargase, Gemcitabin, Oxaliplatin; R2-CHOP = Lenalidomid, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; SMILE = Methotrexat, Hexadecadrol, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid; SVILE = Ifosfamid, Dexamethason, Pegaspargase, Vindesin, Etoposid; M = Methotrexat; R = Rituximab

5 **Le Gouill, Ghesquieres, Oberic, Morschhauser, Tilly, Ribrag, et al.** Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. Blood 2021;137(17):2307-2320.

Einschlusskriterium sowie zur Therapiesteuerung basierend auf dem Ansprechen nach 2 und 4 Zyklen eingesetzt. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben (EFS) nach 2 Jahren.

Die Studie der Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) 84[6] ist eine in Belgien, Niederlande und Dänemark durchgeführte multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Standard-R-CHOP-14 mit R-CHOP-14 in Kombination mit 4 zusätzlichen Gaben von Rituximab während der ersten 4 Induktionszyklen bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL im Stadium II-IV. Zwischen 2007 und 2012 wurden 600 Patient/innen randomisiert, von denen 574 in die Auswertung einbezogen wurden. PET/CT wurde zu Baseline empfohlen, war aber nicht verpflichtend. Die Response am Ende der Induktionstherapie wurde mittels PET/CT ermittelt. Der primäre Endpunkt war Complete Response (CR) am Ende der Induktionstherapie. Patient/innen mit CR am Ende der Induktionstherapie wurden ein zweites Mal randomisiert in einen Beobachtungsarm und einen Arm mit Rituximab-Erhaltungstherapie.

POLARIX[7] ist eine global-multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen zwischen 18 und 80 Jahren mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL, ECOG 0-2 in der Polatuzumab vedotin plus R-CHP mit R-CHOP über 6 Zyklen mit anschließenden 2 Zyklen Rituximab-Monotherapie in beiden Gruppen verglichen wurde. Es wurden 879 Patient/innen zwischen 2017 und 2019 randomisiert. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und 6-8 Wochen nach Therapieende zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

b. <u>DLBCL vorbehandelt</u>

Die beiden Studien BELINDA und ZUMA-7 wurden bei Patient/innen mit rezidivierendem oder refraktären DLBCL nach Ersttherapie durchgeführt.

Bei der Studie BELINDA[8] handelt es sich um eine Phase-III-RCT bei erwachsenen Patient/innen mit DLBCL, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Verglichen wurden eine CAR-T-Therapie mit Tisagenlecleucel und optionaler Bridge-Therapie mit einer Salvage-Chemotherapie und darauf folgender ASCT. Es wurden 322 Patient/innen aus 18 Ländern von 2019 bis 2021 in die Studie eingeschlossen. PET/CT wurde zum Zeitpunkt des Screenings und zur Bestimmung der Response nach 12 Wochen und 6 Monaten eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS nach 12 Wochen.

Die Phase-III-ZUMA-7-Studie[9] schloss ebenfalls erwachsene Patient/innen mit DLBCL ein, die refraktär für die Erstlinientherapie waren oder innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression erlebten. Die Patient/innen wurden entweder zu Axicabtagene ciloleucel mit optionaler Bridging-Therapie oder Standard-Chemotherapie gefolgt von ASCT randomisiert. Die Studie wurde von 2018-2019 weltweit an 77 Zentren durchgeführt. Es wurden insgesamt 379 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zur Überprüfung der Einschlusskriterien vor Randomisierung und zur Bestimmung der Response 50 Tage nach der Randomisierung sowie im Follow-up eingesetzt. Primärer Endpunkt war EFS bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression.

---

6 **Lugtenburg, de Nully Brown, van der Holt, d'Amore, Koene, de Jongh, et al.** Rituximab-CHOP with early rituximab intensification for diffuse large B-cell lymphoma: a randomized phase III trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020;38(29):3377-3387.

7 **Tilly, Morschhauser, Sehn, Friedberg, Trneny, Sharman, et al.** Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(4):351-363.

8 **Bishop, Dickinson, Purtill, Barba, Santoro, Hamad, et al.** Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-Cell lymphoma. Ebd. (7):629-639.

9 **Locke, Miklos, Jacobson, Perales, Kersten, Oluwole, et al.** Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. The New England Journal of Medicine 2022;386(7):640-654.

c. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem PTCL vor.

Cai et al. 2020[10] berichten Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-RCT mit Patient/innen ab 16 Jahren mit neu diagnostiziertem (ALCL-ALK negativen) PTCL, in der entweder alternierend CEOP/IVE/GDP oder CEOP gegeben wurde. Von 2015 bis 2018 wurden 106 Patient/innen randomisiert. Die Studie wurde in China durchgeführt. PET-CT oder bei einigen Patient/innen auch CT mit Kontrastmittel wurden zu Baseline, nach 3 Zyklen zur Zwischenauswertung und nach Therapieende für die Bewertung des Therapieerfolgs eingesetzt. Der primäre Endpunkt war die Complete Response zu Therapieende.

ECHELON-2[11] war eine globale multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem CD-30-positivem PTCL im Stadium I-IV, in der Brentuximab vedotin plus CHOP mit CHOP verglichen wurde. Von 2013 bis 2016 wurden 452 Patient/innen randomisiert. CT- und PET- wurden beim Screening, nach dem 4. Therapiezyklus und zu Therapieende durchgeführt. Der Nachweis einer FDG-aviden Erkrankung durch PET war ein Einschlusskriterium. Der primäre Endpunkt war PFS.

Kim et al. 2023[12] untersuchten Erwachsene bis 65 Jahre mit nicht vorbehandeltem PTCL im Stadium I-IV und ECOG 0-2 in einer Phase-II-RCT die Wirksamkeit von CHOP vs. ICED als Induktionstherapie bei Patient/innen, die für eine ASCT geeignet sind. Die Studie wurde von 2015 bis 2021 in 21 Zentren in Südkorea durchgeführt, es wurden 138 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline, vor dem 4. Therapiezyklus und nach dem 6. Zyklus zur Bestimmung der Response eingesetzt. Patient/innen mit kompletter Response wurden einer ASCT unterzogen. Während der Nachbeobachtungszeit wurden PET/CT und CT bei Patient/innen durchgeführt, die Zeichen einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs aufwiesen. Der primäre Endpunkt war PFS.

d. Burkitt-Lymphom

Die Studie SAKK-127 der HOVON-Studiengruppe[13] ist eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Burkitt-Lymphom im Stadium III-IV oder Tumorvolumen ≥10 cm aber ohne Befall des Zentralnervensystems. Die Studie wurde zwischen 2014 und 2021 in 26 Zentren in Niederlande, Belgien und der Schweiz durchgeführt, aber aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Bis dahin wurden 89 Patient/innen eingeschlossen. PET/CTs wurden zu Baseline und 4-6 Wochen nach Therapieende durchgeführt. Optional konnte nach der Hälfte der vorgesehenen Therapiezyklen ein PET/CT durchgeführt werden, von dessen Ergebnis die Entscheidung über die weitere Therapie abhängig gemacht wurde. Die Patient/innen wurden entweder zu 2*2 Zyklen R-CODOX-M/R-IVAC oder zu 2*3 Zyklen DA-EPOCH-R randomisiert. Der primäre Endpunkt war PFS.

10 **Cai, Cheng, Wang, Hu, Song, Huang, et al.** CEOP/IVE/GDP alternating regimen compared with CEOP as the first-line therapy for newly diagnosed patients with peripheral T cell lymphoma: results from a phase 2, multicenter, randomized, controlled clinical trial. Genome medicine 2020;12(1):41.

11 **Horwitz, O'Connor, Pro, Illidge, Fanale, Advani, et al.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10168):229-240.

12 **Kim, Jo, Yoon, Yang, Yoon, Lee, et al.** Comparison of first-line treatment with CHOP versus ICED in patients with peripheral T-cell lymphoma eligible for upfront autologous stem cell transplantation. Frontiers in oncology 2023;13:1230629.

13 **Chamuleau, Stenner, Chitu, Novak, Minnema, Geerts, et al.** R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Haematology 2023;10(12):e966-e975.

e. ENKL

In einer chinesischen multizentrischen Phase-III-RCT[14] in 27 Zentren wurde MESA mit Sandwich-Bestrahlungstherapie mit ESA-Sandwich-Bestrahlung (jeweils 4 Zyklen) bei Patient/innen mit neu diagnostiziertem nasalem ENKL verglichen. Von 2016 bis 2020 wurden 256 Patient/innen ECOG 0-2, Stadium IE-IIE in die Studie eingeschlossen. Nach 2 Zyklen wurde ein Interimassessment mittels PET/CT durchgeführt und Responder erhielten eine Bestrahlungstherapie. Außerdem wurde PET/CT zum Staging und zu Therapieende durchgeführt. Der primäre Endpunkt war ORR.

2.2.2 Interimstaging / Response Assessment

Für das Interimstaging unter Einbeziehung von PET/CT beim aggressiven NHL wurden 22 relevante abgeschlossene Studien identifiziert. 12 Studien beziehen sich auf DLBCL, 2 auf MCL, 4 auf PTCL, 1 auf das Burkitt-Lymphom und 3 auf das ENKL.

f. DLBCL, nicht vorbehandelt

Zehn Studien beim nicht vorbehandeltem DLBCL setzten PET/CT zum Interimstaging ein. Die Studien GAINED, HOVON-84 und POLARIX wurden bereits dargestellt.

Die Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL)-Studie[15] wurde konzipiert, um eine mittels PET/CT-gesteuerte Therapie von erwachsenen Patient/innen mit neu diagnostiziertem CD20+ DLBCL und einem ECOG von 0-3 mit 6 Zyklen R-CHOP oder 6 Zyklen R-CHOP plus 2 zusätzlichen Rituximab-Gaben miteinander zu vergleichen. Patient/innen mit einem negativen Interim-PET/CT nach 2 Zyklen R-CHOP erhielten nach Randomisierung weitere 4 Zyklen R-CHOP mit oder ohne zusätzliche Rituximabgaben. Patient/innen mit einem positiven Interim-PET/CT wurden in die Therapieregime R-CHOP (6 Zyklen) oder in eine Therapie nach dem Burkitt-Protokoll randomisiert. PET/CTs wurden auch zu Baseline und zu Therapieende durchgeführt. Die Studie wurde an 78 Zentren in Deutschland von 2007-2012 durchgeführt und schloss 862 Patient/innen ein, davon allerdings nur 607 mit DLBCL. Der primäre Endpunkt war EFS.

In der ROBUST-Studie[16] wurde untersucht, ob die zusätzliche Gabe von Lenalidomid zum R-CHOP-Schema der Standardtherapie bei erwachsenen Patient/innen mit dem activated B-cell-like (ABC) Subtyp des CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, Stadium II-IV überlegen ist. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-RCT die von 2015 bis 2017 mit 570 Patient/innen in über 250 Zentren in 21 Ländern durchgeführt wurde. PET/CT wurde neben CT und Labortests zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen, 3-4 Wochen nach 6 Zyklen sowie im Follow-up eingesetzt. Der primäre Endpunkt war PFS.

14 **Zhong, Cheng, Zhang, Xu, Chen, Jiang, et al.** Etoposide, dexamethasone, and pegaspargase with sandwiched radiotherapy in early-stage natural killer/T-cell lymphoma: a randomized phase III study. Innovation 2023;4(3):100426.

15 **Huttmann, Rekowski, Muller, Hertenstein, Franzius, Mesters, et al.** Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. Annals of hematology 2019;98(4):897-907.

16 **Nowakowski, Chiappella, Gascoyne, Scott, Zhang, Jurczak, et al.** ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-Type diffuse large B-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2021;39(12):1317-1328.

Die ECOG-ACRIN E1412-Studie[17] wurde parallel zur ROBUST-Studie durchgeführt, mit dem Unterschied, dass Patient/innen mit CD20+ DLBCL ohne Berücksichtigung des Subtyps eingeschlossen wurden. Zudem wurde Lenalidomid höher dosiert. Es handelte sich um eine US-amerikanische multizentrische Phase-II-Studie, die zwischen 2013 und 2017 insgesamt 349 erwachsene Patient/innen eingeschlossen hat. PET/CT wurde zur Ermittlung des Therapieansprechens nach 3 Therapiezyklen (optional falls verfügbar) und nach 6 Zyklen (vorgeschrieben) eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ebenfalls PFS.

Die SENIOR-Studie[18] ist eine weitere RCT aus der französischen LYSA-Gruppe. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-III-Studie an Patient/innen über 80 Jahre mit CD20+ DLBCL, ECOG 0-2, die Lenalidomid zusätzlich zu R-mini-CHOP mit R-mini-CHOP alleine (jeweils 6 Zyklen) vergleicht. Von 2014 bis 2017 wurden 249 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. PET/CT war empfohlen als Baseline-Untersuchung und zu Behandlungsende, war aber nicht zwingend vorgeschrieben. Primärer Endpunkt war Gesamtüberleben.

GOYA[19] war eine multizentrische Phase-III-RCT bei Erwachsenen mit CD 20+ DLBCL, ECOG 0-2, in der R-CHOP mit Obinutuzumab plus CHOP verglichen wurden. Insgesamt wurden 1.418 Patient/innen in 207 Zentren in 29 Ländern zwischen 2011 und 2014 randomisiert. Zur Ermittlung des Therapieansprechens wurde CT und MRT eingesetzt, PET/CT war jedoch erlaubt zu Baseline und zum Therapieende. Bei positivem PET/CT-Befund, d.h. bei Verdacht auf Krankheitsprogression, war anschließend eine vollständige Untersuchung mittels Bildgebung (CT, MRT) und weiteren Untersuchungen erforderlich. Der primäre Endpunkt war PFS.

Shi et al.[20] berichten eine chinesische multizentrische Phase-III-RCT bei Patient/innen von 14-75 Jahren mit Niedrig-Risiko-DLBCL zum Vergleich von 4 Zyklen R-CHOP plus 4 Zyklen Rituximab mit 6 Zyklen R-CHOP plus 2 Zyklen Rituximab, die ein vollständiges komplettes Ansprechen im Interim-PET/CT nach 4 Zyklen R-CHOP zeigten. PET/CT wurde außerdem zu Behandlungsende durchgeführt. Zwischen 2016 und 2020 wurden 311 Patient/innen in die Studie eingeschlossen, wovon 290 randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war PFS nach 2 Jahren.

Bei der GUIDANCE-01-Studie[21] handelt es sich ebenfalls um eine chinesische Phase-II-RCT, in der bei erwachsenen Patient/innen mit intermediärem oder Hochrisiko-DLBCL, ECOG 0-2 entweder R-CHOP oder R-CHOP-X gegeben wurde, wobei ‚X' ein nach tumorgenetischer Typisierung festgelegter Wirkstoff war (Ibrutinib, Decitabin, Lenalidomid). Zum Ende der Therapie wurde das Ansprechen mittels PET/CT erhoben. Nach 3 Therapiezyklen wurde zudem ein Interim-PET/CT durchgeführt und nur bei partiellem oder komplettem Ansprechen wurden 3 weitere Therapiezyklen angeschlossen. Außerdem wurde PET/CT im Follow-up eingesetzt. Von 2019 bis 2020 wurden 128 Patient/innen randomisiert. Primärer Endpunkt war komplettes Ansprechen.

17 **Nowakowski, Hong, Scott, Macon, King, Habermann, et al.** Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. Ebd.:1329-1338.

18 **Oberic, Peyrade, Puyade, Bonnet, Dartigues-Cuilleres, Fabiani, et al.** Subcutaneous rituximab-MiniCHOP compared with subcutaneous rituximab-MiniCHOP plus lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. Ebd. (11):1203-1213.

19 **Sehn, Martelli, Trneny, Liu, Bolen, Knapp, et al.** A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. Journal of hematology & oncology 2020;13(1):71.

20 **Shi, He, Yi, Mu, Jiang, Fu, et al.** Positron emission tomography-adapted therapy in low-risk diffuse large B-cell lymphoma: results of a randomized, phase III, non-inferiority trial. Cancer communications 2023;43(8):896-908.

21 **Zhang, Tian, Fu, Wang, Cheng, Yi, et al.** Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. Cancer cell 2023;41(10):1705-1716.

g. DLBCL vorbehandelt

Die Studien BELINDA[8] und ZUMA-7[9] setzten jeweils PET/CT auch zum Interimstaging ein. Beide Studien wurden bereits beschrieben.

h. MCL

Für die Indikation Mantelzelllymphom konnten 2 abgeschlossene Studien identifiziert werden, bei denen PET/CT im Interimstaging eingesetzt wurde: HOVON 75 MCL und SHINE.

Die multizentrische Phase-II-RCT HOVON 75 MCL der niederländischen HOVON-Studiengruppe[22] untersuchte, ob eine Bortezomib-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patient/innen bis 65 Jahre mit MCL nach Standardtherapie mit R-CHOP und ASCT das ereignisfreie Überleben verbessert. PET/CT wurde zu Baseline und zusätzlich zum CT zur Einschätzung des Therapieansprechens und zur Bestimmung von residualen Krankheitsherden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie eingesetzt. Zwischen 2007 und 2012 wurden 140 Patient/innen in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war ereignisfreies Überleben.

SHINE[23] ist eine internationale multizentrische Phase-III-Studie bei Patient/innen über 65 Jahre mit unbehandeltem MCL im Stadium II-IV und ECOG 0-1, in der die Kombination von Ibrutinib mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Bendamustin + Rituximab und Rituximab-Erhaltungstherapie miteinander verglichen wurde. Von 2013-2014 wurden 523 Patient/innen in 183 Zentren weltweit randomisiert. Für die Endpunkterhebung wurde CT eingesetzt, PET/CT war optional beim Screening auf Einschluss, aber erforderlich zur Bestätigung einer kompletten Response. Der primäre Endpunkt war PFS.

i. PTCL

Drei RCTs lagen für Patient/innen mit nicht vorbehandeltem und ein RCT beim vorbehandelten PTCL vor. Die 3 RCTs[10,11,12] beim nicht vorbehandelten PTCL wurden bereits beschrieben.

Bei der internationalen, multizentrischen Phase-III-RCT Lumiere[24] wurden erwachsene Patient/innen eingeschlossen, die eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung nach einer oder mehreren vorherigen systemischen Therapien aufwiesen. Neben PTCL wurden auch Patient/innen mit anaplastischem großzelligem Lymphom, angioimmunoblastischem T-Zell-Lymphom, enteropathieassoziiertem T-Zell-Lymphom, hepatosplenischem T-Zell-Lymphom, subkutanem pannikulitisartigem T-Zell-Lymphom, transformiertem Mycosis fungoides und extranodalem natürlichen Killer-/ T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ eingeschlossen. Verglichen wurde Alisertib mit einer jeweils vom Studienarzt ausgewählten Monotherapie (Pralatrexat, Gemcitabin, Romidepsin). Der Anteil der Patient/innen mit PTCL betrug 44%. Es wurden 271 Patient/innen in 105 Zentren in 27 Ländern von 2012 bis 2014 eingeschlossen. Die Therapieresponse wurde mittels CT und PET/CT alle 8 Wochen und nach Monat 10 alle 12 Wochen bestimmt. Die primären Endpunkte waren komplettes Ansprechen und PFS.

j. Burkitt-Lymphom

22 **Doorduijn, Zijlstra, Lugtenburg, Kersten, Bohmer, Minnema, et al.** Bortezomib maintenance after R-CHOP, cytarabine and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, results of a randomised phase II HOVON trial. British journal of haematology 2020;190(3):385-393.

23 **Wang, Jurczak, Jerkeman, Trotman, Zinzani, Belada, et al.** Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. The New England journal of medicine 2022;386(26):2482-2494.

24 **O'Connor, Ozcan, Jacobsen, Roncero, Trotman, Demeter, et al.** Randomized phase III study of alisertib or investigator's choice (selected single agent) in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2019;37(8):613-623.

Für das Burkitt-Lymphom wurde eine Studie identifiziert, HOVON/SAKK 127, die bereits oben beschrieben wurde[13].

k. ENKL

Für das ENKL wurden 3 RCTs identifiziert[14, 25, 26]. Die Studie von Zong et al.[14] wurde bereits beschrieben. Alle 3 Studien wurden in China durchgeführt.

In einer multizentrischen Phase-IV-RCT[25] wurden Patient/innen zwischen 14 und 70 Jahren und ECOG 0-2 mit nicht vorbehandeltem ENKL in eine DDGP- bzw. eine SMILE-Chemotherapiegruppe über 6 Therapiezyklen randomisiert. Zwischen 2011 und 2019 wurden 87 Patient/innen in 12 Zentren in die Studie eingeschlossen. Zu Baseline wurde entweder ein CT oder ein PET/CT durchgeführt. Nach jeweils 2 Therapiezyklen wurde das Therapieansprechen mit MRT, CT oder PET/CT untersucht. Primärer Endpunkt war PFS.

Wei et al. führten ebenfalls eine RCT an Erwachsenen mit neu diagnostiziertem ENKL im Stadium I-IV durch. Patient/innen wurden entweder mit SVILE oder P-GemOx über 3 Zyklen gefolgt von Radiochemotherapie zur Konsolidierung bei Respondern. Von 2015 bis 2018 wurden insgesamt 103 Patient/innen randomisiert. PET/CT wurde zu Baseline und (neben CT und MRT) nach 3 Zyklen zur Ermittlung der Response eingesetzt. Der primäre Endpunkt war ORR nach 3 Zyklen Chemotherapie.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die durch die Fachberatung Medizin vorgelegte Recherche (s. Abschnitt 2.2 oben) nach randomisierten Studien zur Behandlung aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome, in der die PET; PET/CT eingesetzt wurde, hat zur Identifikation von insgesamt N=32 Studien geführt (N=10 Studien zum Primär- bzw. Initialstaging, N=22 Studien zu weiteren Staging-Untersuchungen im Behandlungsverlauf – Doppelzählungen, insofern Studien hier die PET; PET/CT verschieden einsetzen, sind dabei möglich). Es sind hierbei nur Studien berücksichtigt worden, die abgeschlossen wurden und voll publiziert sind.

Für die Nutzenbewertung sind diejenigen Fälle relevant, in denen die PET; PET/CT zur Abgrenzung geeigneter Patientinnen und Patienten in Bezug auf bestimmte Behandlungen und/oder zur Therapiesteuerung im Rahmen der Studien eingesetzt wurde und bei denen im Ergebnis ein Vorteil einer Vorgehensweise (z. B. einer bestimmten Arzneimitteltherapie) gegenüber einer anderen Vorgehensweise analysiert wurde. Im Rahmen der hier vorliegenden Bewertung sind die N=10 Studien, in Bezug auf das bereits vom G-BA positiv bewertete initiale Staging lediglich daraufhin überprüft worden, ob deren Ergebnisse Anlass geben, die Nutzung der PET; PET/CT als ggf. schädlich auszuweisen (s. Abschnitt 2.1).

Bei Patientinnen und Patienten mit vorbekanntem Follikulärem Lymphom Grad I-IIIa, das als indolentes Lymphom angesehen wird, soll bei Verdacht auf eine Transformation zum Grad IIIb oder zum DLBCL, also in ein aggressives Lymphom, eine Staging-Untersuchung innerhalb von 2-4 Wochen durchgeführt und die Manifestation histologisch untersucht werden. Sofern bei dieser umschriebenen Patientengruppe mit symptomatischem und/oder behandlungsbedürftigem Rezidiv oder Progression und Verdacht auf eine Transformation die bildgebende Standarddiagnostik Fragen offen lässt bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden

25 **Wang, Zhang, Liu, Li, Li, Fu, et al.** Efficacy and safety of a pegasparaginase-based chemotherapy regimen vs an L-asparaginase-based chemotherapy regimen for newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a randomized clinical trial. JAMA oncology 2022;8(7):1035-1041.

26 **Wei, Yang, Ye, Cong, Li, Yao, et al.** Outcomes of patients treated with SVILE vs. P-GemOx for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a prospective, randomized controlled study. Cancer biology & medicine 2020;17(3):795-804.

Läsion, kann eine PET/CT hier gleichzeitig zum Nachweis der Transformation, zur Festlegung des Biopsieortes und zum Initial-Staging dienen[27]. Die Häufigkeit einer Transformation wurde bei der GALLIUM-Studie mit 2,7 % innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose beobachtet[28]. Somit stellen die Patientinnen und Patienten mit Verdacht (klinisch, laborchemisch, konventionell bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom eine umschriebene Patientengruppe dar, die sowohl aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten als auch aufgrund der therapeutischen Relevanz wie Patientinnen und Patienten mit de novo gesicherten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen behandelt werden müssen, da die PET/CT hier gleichzeitig zum therapiesteuernden Nachweis, als auch zum Initial-Staging nötig ist.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass den metabolisch sehr aktiven Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein histologisch transformiertes follikuläres Lymphom (in ein aggressives Lymphom) zugrunde liegt. In einer prospektiven Studie wurde bei 36 Patienten mit indolenten, davon 23 follikulären Lymphomen und klinischem Verdacht auf eine Transformation eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt[29]. Zum Nachweis der Transformation wurde die Läsion mit dem höchsten Standardized Uptake Value (SUV) biopsiert. Fünfzehn Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener hochmaligner Transformation wiesen signifikant höhere maximale SUV (Median 13,6; Spanne 7,1-41,2) auf als 21 Patientinnen und Patienten, bei denen die Biopsie keine Transformation zeigte (Median 8,6; Spanne 1,7-17,0). Der aussagefähigste Grenzwert lag bei einem SUV von 14, oberhalb dessen Transformationen fast immer (94 % der Fälle) und unterhalb dessen Transformationen fast nie (lediglich 5 % der Fälle) vorlagen. Ein maximaler SUV >17 war immer mit einer Transformation vergesellschaftet. In einer retrospektiven, auf follikuläre Lymphome beschränkten Untersuchung betrug der maximale SUV in 80 Läsionen von 17 nicht transformierten Lymphomen 7,7±4,6 und in 23 Läsionen von 2 transformierten Lymphomen 13,9±10,2[30].

Zusammenfassend, über einzelne Entitäten und Therapiestadien im Bereich der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome hinweg, resultierten aus den im Abschnitt 2.2 dargestellten Studien folgende Ergebnisse (Details zu den jeweiligen Studien sind in Abschnitt 2.2 dargestellt):

In nahezu allen Studien dient die vor, während und nach der Therapie durchgeführte PET; PET/CT in verschiedenen Therapiephasen zur Bewertung des Therapieansprechens, ob eine partielle oder vollständige Remission erreicht wurde. Dies wird in den Publikationen der Studienergebnisse vermerkt, in einigen Fällen ist dies jedoch lediglich dem publizierten bzw. verfügbaren Studienprotokoll zu entnehmen. Die PET; PET/CT ist hier in der Regel als das bevorzugte oder ausschließlich zu nutzende, bildgebende Verfahren auch für unterschiedliche Interim-Untersuchungen bestimmt. In der POLARIX[7]-Studie beispielsweise ist im Protokoll vermerkt, dass die FDG-PET/CT entsprechend eingesetzt wird, da davon ausgegangen wird, dass diese hier eine Standarddiagnostik zur Bewertung des Krankheitszustandes bzw. dessen Veränderung darstellt. In vielen weiteren Studien ist dies ebenfalls deutlich.

---

27 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaf, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Langversion 1.0 [online]. AWMF Registernummer 018/033OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 12.12.2024].

28 **Mir, Barrington, Brown, Nielsen, Sahin, Meignan, et al.** Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. Blood 2020;135(15):1214-1218.

29 **Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S.** Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. Haematologica 2008;93(3):471-472.

30 **Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F.** Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006;107(1):175-183.

Über diese Form des „Response Assessments“ hinaus wurde die PET; PET/CT in manchen Studien auch im Rahmen der Therapiesteuerung eingesetzt, um entweder die Eignung für eine bestimmte Therapieform zu bewerten (Shi et al.[20]) oder bestimme Therapieentscheidungen im Rahmen einer Behandlungsfolge zu treffen (GUIDANCE-0[21], BELINDA[8], PETAL[15]). So wurde in der PETAL-Studie insbesondere versucht, bei Patientinnen und Patienten mit schlechtem Therapieansprechen (durch entsprechende PET-Ergebnisse dokumentiert) bessere Ergebnisse durch eine Therapieintensivierung zu erreichen, was in diesem Fall nicht gelungen ist (s. Abschnitt 2.1). In der von Shi et al. publizierten Studie war dagegen eine Therapiedeeskalation in einer günstigen Risikogruppe erfolgreich, d. h. die Anzahl von erheblichen, unerwünschten Wirkung wurde, ohne Einbußen beim Erreichen des primären Therapieziels, deutlich reduziert. Das Vorliegen einer speziellen, günstigen Risikokonstellation wurde u. a. durch entsprechende PET-Ergebnisse gesichert. In einer post-hoc-Analyse zeigten darüber hinaus diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine solche günstige Risikokonstellation nicht vorlag, deutlich schlechtere Ergebnisse.

In den Publikationen der GUIDANCE-01 und der BELINDA-Studie gibt es Hinweise darauf, dass die PET; PET/CT hier u. a. für einzelne Therapieentscheidungen genutzt wurde. So wurde (GUIDANCE-01) die Anzahl der Chemotherapiezyklen von Interim-PET-Ergebnissen abhängig gemacht („Interim efficacy was evaluated by PET-CT after 3 cycles. Patients who had achieved a complete or partial response received another 3 cycles.”). In der BELINDA-Studie wurden Elemente des weiteren Vorgehens (in einem Studienarm) ebenfalls von PET-Ergebnissen abhängig gemacht, insbesondere die Entscheidung, ob eine weitere Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erfolgen sollte („the week 6 PET-CT was used to evaluate response to chemotherapy for eligibility for either autologous HSCT or a second chemotherapy regimen”). Den letztgenannten Studien ist gemeinsam, dass die PET bzw. PET/CT selbst kein wesentlicher Untersuchungsgegenstand dieser Studien war, was auch für die o. g. Vielzahl an Studien zutrifft, die PET;PET/CT zum Assessment vor, zu Beginn und während der Therapie einsetzten. Denkbar erscheint, dass die PET bzw. PET/CT in weiteren Studien in ähnlicher Form, zur Steuerung von Therapieentscheidung in den Studienarmen, eingesetzt wurde, ohne dass dies den Studienpublikationen entnommen werden kann. Für viele aktuelle bzw. neue, ggf. in Studien untersuchte, Behandlungskonzepte dürfte gelten, dass diese regelhaft unter Einsatz der PET an verschiedenen Punkten und zu unterschiedlichen Zwecken im Rahmen der, z. T. ja mehrstufig und komplex angelegten, Behandlungskonzepte zum Einsatz kommt und so ggf. auch als Teil der jeweiligen Interventionen angesehen werden kann.

Insgesamt geht der G-BA aufgrund der genannten Ergebnisse und in der besonderen Situation des hier gegenständlichen, komplexen und hoch differenzierten Therapiegebietes, davon aus, dass die PET; PET/CT bei Fragestellungen in der Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome eingesetzt werden kann und der Nutzen, falls spezifische Fragestellungen zur Wahl des geeigneten Vorgehens mit Hilfe von PET; PET/CT jeweils beantwortet werden können, anerkannt werden kann. Dies kann insbesondere Situationen betreffen, in der die Realisierung von verbesserten therapeutischen Vorgehensweisen, die in einigen, gleichwohl nicht allen, der zugrundeliegenden Studien gesehen wurden, vorgesehen ist. Insofern solche, mit der Erwartung verbesserter Ergebnisse verbundene, Vorgehensweisen nur realisiert werden können, indem der Einsatz der PET; PET/CT im Behandlungsverlauf erfolgt, ist der Nutzen gegeben.

Eine Bewertung der jeweiligen in den Studien angewandten Verfahren, insbesondere auch Kombinationen und Abfolgen von Arzneimitteltherapien (sowie ggf. auch die Nutzung anderer Modalitäten wie Stammzelltransplantationen, Radiotherapie oder molekularen Tumoranalysen) ist hiermit nicht verbunden.

Eine lediglich routinemäßige Erfassung des Krankheitszustandes, der Progression oder Remission, ohne vorab erkennbare und angebbare therapeutische Konsequenz ist hierbei

jedoch nicht umfasst. Die hier vorliegende Entscheidung umfasst ausdrücklich nicht den Einsatz einer PET; PET/CT -Untersuchung in der Routine-Nachsorge nach Eintritt einer kompletten metabolischen Remission. Es gibt insbesondere keinen Hinweis darauf, dass Patientinnen und Patienten von PET; PET/CT-Untersuchungen in der Nachsorge profitieren, solange kein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv des Non-Hodgkin-Lymphoms besteht. Die aktuelle S3-Leitlinie[31] empfiehlt für das DLBCL nach Erreichen einer kompletten metabolischen Remission in der Nachsorge von asymptomatischen Patientinnen und Patienten keine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT (Empfehlung 9.5).

Die Prüfung der Studien, die dem initialen bzw. Primärstaging dienen (jedenfalls einige Studien können zur Bewertung mehrerer Anwendungsmodalitäten der PET; PET/CT im Behandlungsverlauf herangezogen werden), hat keinen Hinweis ergeben, der die bereits durch den G-BA ausgesprochene Nutzenanerkenntnis in Frage stellte.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Die Anwendung der PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen kann ambulant erfolgen, ist für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und mithin auch in der vertragsärztlichen Versorgung notwendig.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET bzw. PET/CT bei malignen Lymphomen nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der PET; PET/CT bei Staging-Untersuchungen bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sprechen.

2.6 Gesamtbewertung

Die Gesamtbewertung führt die zuvor getroffenen Feststellungen zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit (vgl. Abschnitt 2.3) sowie zur sektorenspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit (vgl. Abschnitt 2.4 und 2.5) zusammen.

31 **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),.** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 018/038OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 12.12.2024].

Dabei konnte insbesondere festgestellt werden, dass der Nutzen der PET;PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als hinreichend belegt und die medizinische Notwendigkeit als gegeben anzusehen ist.

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA demnach zu der Feststellung, dass für die PET;PET/CT bei aggressiven non-Hodgkin-Lymphomen und bei Verdacht auf Transformation aus einem follikulären Lymphom bei unklaren Ergebnissen der bildgebenden Standarddiagnostik bezüglich der bevorzugt zu biopsierenden Läsion, mit Ausnahme der Anwendung in der Routine-Nachsorge von Patientinnen und Patienten ohne begründeten Verdacht auf ein Rezidiv, die nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien zur Anerkennung für die vertragsärztliche Versorgung erfüllt sind.

2.7 Qualitätssicherung

Der patientenrelevante Nutzen der PET; PET/CT hängt nicht zuletzt von der Qualifikation der Leistungserbringer sowie der Einbettung in ein komplettes und entsprechend den therapeutischen Konsequenzen ausgerichtetes Behandlungskonzept ab. Entscheidend für die Erzielung eines möglichst hohen patientenrelevanten Nutzens durch die PET; PET/CT ist daher eine ausreichende Gerätequalität, eine entsprechende Qualifikation der Leistungserbringer bei Durchführung und Auswertung der Befunde sowie eine gute Kooperation mit allen an den Therapieentscheidungen bzw. der Therapie beteiligten Leistungserbringern. Die bereits in der Richtlinie zu verschiedenen Indikationen, für die die PET eingesetzt werden kann, verankerten Empfehlungen zur Qualitätssicherung spiegeln dies wider.

Wie bereits für die zuvor für die Durchführung einer PET; PET/CT durch den G-BA aufgenommene Staging-Untersuchungen beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen bei Ersterkrankung und bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung und die Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome (Initiales Staging) müssen insgesamt für die Indikation der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome die Indikationsstellung, die Befundbesprechungen und die Nachbesprechungen zur PET; PET/CT in einem interdisziplinären Team erfolgen, um eine möglichst hohe Qualität des Versorgungsprozesses sicherzustellen. Daher wird auf die hierzu bereits bestehenden Regelungen in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung verwiesen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Die Stellungnehmer stimmen dem vorgelegten Beschlussentwurf zu, so dass sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf ergibt.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
21.10.2010	G-BA	Beschluss über die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
19.02.2015	G-BA	Beschluss über die Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging)
17.05.2018	G-BA	Beschluss über die Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/ Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging)
14.12.2023	UA MB	Wiederaufnahme der Beratungen zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (Interim-Staging)
12.12.2024	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
13.02.2025	UA MB	Anhörung sowie Auswertung und Würdigung der vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen für das Plenum
20.03.2025	G-BA	Abschließende Beratung und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

6. Fazit

Nach erfolgter Prüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V durch den G-BA und positiver Feststellung von Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die PET; PET/CT bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und deshalb in Anlage I der MVV-RL (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) aufgenommen und Anlage II und III der MVV-RL entsprechend angepasst.

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken