



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Addendum II zur Zusammenfassenden Dokumentation**

Beratungsverfahren gemäß § 25a SGB V  
in Verbindung mit § 135 Abs. 1 SGB V

## **Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening**

Stand: 7. April 2016

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](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

C-1.6	Schriftliche Stellungnahmen .....	2
C-1.6.1	Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer .....	2
C-1.6.2	Schriftliche Stellungnahme der Care Diagnostika.....	5
C-1.6.3	Schriftliche Stellungnahme der Concile GmbH.....	11
C-1.6.4	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.....	12
C-1.6.5	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie .....	15
C-1.6.6	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin .....	19
C-1.6.7	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .....	21
C-1.6.8	Schriftliche Stellungnahme der Mast Diagnostica GmbH.....	23
C-1.6.9	Schriftliche Stellungnahme der Orion Diagnostica Oy .....	29
C-1.6.10	Schriftliche Stellungnahme der R-Biopharm .....	36
C-1.6.11	Schriftliche Stellungnahme der ScheBo Biotech AG.....	38
C-1.6.12	Schriftliche Stellungnahme des Verbands der Diagnostica Industrie e.V. ....	45
C-1.6.13	Schriftliche Stellungnahme der Stiftung LebensBlicke Früherkennung Darmkrebs .....	77

## C-1.6 Schriftliche Stellungnahmen

### C-1.6.1 Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer



## Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V  
über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie:  
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich  
zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening

Berlin, 26.10.2015

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

**Hintergrund**

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 28.09.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) - Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebs-screening - aufgefordert.

Im Rahmen seines Auftrags, in Richtlinien gemäß § 92 SGB V das Nähere über die Durchführung der organisierten Früherkennungsprogramme zu regeln, hat der G-BA laut tragenden Gründen hinsichtlich der bestehenden Richtlinienregelungen zum Darmkrebs-screening Änderungsbedarf mit Blick auf das Testverfahren identifiziert. Dazu hat der G-BA ein mögliches Darmkrebscreening mittels des immunologischen mit dem auf Guajakharz basierenden fäkalen okkult-Blut-Test verglichen (iFOBT vs. gFOBT).

Im Ergebnis soll die bestehende Krebsfrüherkennungs-Richtlinie bezüglich ihrer Vorgaben zur Durchführung der dort als „Schnelltest“ bezeichneten Methode zum Nachweis von okkulten Blut im Stuhl dahingehend geändert werden, dass die Art eines solchen Tests nunmehr konkret vorgegeben wird, d. h., über die bisherige zentrale Vorgabe, nach „ihrer Empfindlichkeit einheitliche und untereinander vergleichbare Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten“, hinausgeht. Künftig sollen Stuhlproben nur noch mit einem „quantitativen immunologischen Test (iFOBT)“ durchgeführt werden. Es werden zudem Kriterien definiert, die ein solcher iFOBT erfüllen muss.

**Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer hält die beabsichtigte Neuregelung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, wonach statt des auf Guajakharz basierenden fäkalen okkult-Blut-Tests (gFOBT) künftig der immunologische fäkale okkult-Blut-Test (iFOBT) zur Anwendung kommen soll, für sinnvoll.

Auf folgende Details sei noch hingewiesen:

*„Mit der Untersuchung von nur einer Stuhlprobe werden für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittene Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% erreicht. Dabei darf der Anteil an positiven i-FOBT Befunden nicht über 10% liegen.“ (§ 39 Abs. 1 neu KFE-RL, Sätze 3 u. 4):*

Mit dieser Formulierung wird der Eindruck erweckt, Sensitivität, Spezifität und Positivenrate seien voneinander entkoppelte und damit frei wählbare Zielvorgaben für einen Test oder ein Screeningprogramm. Dies ist jedoch nicht der Fall. Der G-BA ist auf diese Zusammenhänge auch im Rahmen seines zuvor durchgeführten Bewertungsverfahrens n. § 25a SGB V i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V in verschiedenen Stellungnahmen mehrfach hingewiesen worden, etwa zur Verknüpfung von Sensitivität und Spezifität als testinhärente Eigenschaften oder zur Bedeutung der (testunabhängigen) Häufigkeit der gesuchten Erkrankung in der Zielpopulation für die Positivenrate.

Konsequent in Satz 4 wäre die Aussage „Dabei darf der Anteil an **falsch**-positiven i-FOBT Befunden nicht über 10% liegen“, als Umkehrschluss der Forderung nach einer Spezifität von mindestens 90% in Satz 3. In die Gesamtzahl der positiven Testergebnisse müssten auch noch die richtig Positiven einkalkuliert werden, deren Anzahl nicht zuletzt von der Prävalenz der Erkrankung in der Screeningpopulation beeinflusst wird. Insofern sollte der G-BA Satz 4 nochmals daraufhin prüfen, welche Aussage damit erreicht wer-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

den soll, bzw. ob von der Gesamtzahl positiver Ergebnisse des Test oder der Teilmenge falsch positiver Ergebnisse die Rede ist.

*„Die Erfüllung der in Satz 3 genannten Kriterien muss mit mindestens einer aussagekräftigen Studie nachgewiesen sein, in der die Koloskopie als Referenzverfahren angewendet wurde.“ (§ 39 Abs. 1 neu KFE-RL, Satz 7):*

Einige Kriterien einer „aussagekräftigen Studie“ werden in den tragenden Gründen genannt. Es sollte geprüft werden, ob hier noch Präzisierungen bzgl. des Evidenzlevels solcher Studien ergänzt werden können.

Zur Bitte des G-BA um Anpassung der Rili-BÄK:

Die Überlegungen zur Qualitätssicherung der Tests in § 39 Abs. 2 neu KFE-RL beinhalten unter anderem die obligatorische Forderung nach externen Maßnahmen der Qualitätssicherung in Gestalt von Ringversuchen. In diesem Zusammenhang ist seitens des G-BA an die Bundesärztekammer die Bitte herangetragen worden, die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) dahingehend zu modifizieren, immunologische Tests auf okkultes Blut im Stuhl aufzunehmen.

Hierzu ist zunächst anzumerken, dass es für die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl nach derzeitigem Stand in Deutschland keine Ringversuchsangebote gibt. Dies sollte dem G-BA vor dem Hintergrund seines durchgeführten Bewertungsverfahrens n. § 25a SGB V i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V auch schon bekannt sein, indem im Rahmen des Bewertungsverfahrens erläutert wurde, dass Ringversuche zumindest momentan gleich *„aus mehreren Gründen noch nicht möglich [sind] (Fehlen von Hb-Standards in der für FIT-Tests benötigten Konzentration, Matrix- Homogenitäts-, und Stabilitätsprobleme beim Probenmaterial Stuhl, unterschiedliche Eigenschaften der verwendeten Antikörper, Fehlen einer nicht immunochemisch-basierten Referenzmethode)“* (s. S. 43 der Dokumentation des G-BA v. 22.07.2015).

Die Bundesärztekammer kann bestätigen, dass die etablierten Ringversuchsanbieter bislang die notwendigen Voraussetzungen als nicht gegeben angesehen haben. Die Aufforderung, hier eine Ergänzung in der Rili-BÄK vorzunehmen, müsste deshalb zunächst mit den Fachkreisen weiter erörtert werden.

Die Bundesärztekammer wird dieses Anliegen gern in den bei ihr zuständigen Gremien prüfen. Ohne hiermit eine verbindliche Vorab-Festlegung treffen zu wollen, sollte, im Falle einer entsprechenden Entscheidung, für Entwicklung, Erprobung, Einführung und Übergangsphase ein Zeitraum von 2-3 Jahren einkalkuliert werden.

Berlin, 26.10.2015



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

## C-1.6.2 Schriftliche Stellungnahme der Care Diagnostika



Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):

Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening

<p>CARE diagnostica Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H.          Roemerstrasse 8          2513 Moellersdorf          AUSTRIA</p>	
<p>21.10.2015</p>	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>Grundsätzliches</b></p>	<p>Die unterschiedlichen Methoden haben eines gemeinsam: zum Schluss muss das Ergebnis zwingend darstellen, ob eine Koloskopie veranlasst wird (S3 Leitlinien). Dabei ist es unerheblich, ob der qualitative Test ein positives Ergebnis direkt ausweist, oder ein bestimmter Wert beim quantitativen Test als positiv bewertet wird. Auf keinen Fall darf es der Bewertung des einzelnen Arztes oder Labors überlassen sein, diesen Schwellenwert festzulegen. Das könnte dazu führen, dass bei niedrigem Koloskopieaufkommen der Schwellenwert reduziert wird. Wissenschaftlich gibt es keinen Hinweis, dass viel Blut eine ernste und wenig Blut eine harmlose Erkrankung erwarten lässt.</p>
<p><b>qualitativ – quantitative Tests</b></p>	<p>Die Testgüte beider Verfahren ist gleich (tragende Gründe 2.2.1.2).          Der Vorteil der quantitativen Verfahren wird mit besserer Steuerung und Qualitätssicherung angegeben.          Es ist nicht nachgewiesen, dass ein vollautomatisches System einem nicht vollautomatisierten überlegen ist. Der Begriff „vollautomatisiert“ ist für iFOBT nicht definiert. Der Wortlaut: „Hochdurchsatzverfahren“ ist nicht zielführend, die Geschwindigkeit der Analyse beeinflusst das Ergebnis bzw. den Erfolg des Screeningverfahrens nicht.</p> <p>Eine vollautomatisierte Lösung mit Probenhochdurchsatz wird in Deutschland zur Monopolstellung eines Anbieters führen.</p> <p>Die Qualitätssicherung soll von den Laboren durch Jahresberichte belegt werden, welche 3 Monate nach Jahresschluss erstellt sein müssen. Wenn die Methode sich dann als nicht sicher herausstellt, sind mehr als 15 Monate falsche Tests eingesetzt worden.</p>



<b>CARE diagnostica Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H.</b> <b>Roemerstrasse 8</b> <b>2513 Moellersdorf</b> <b>AUSTRIA</b>							
<b>21.10.2015</b>							
<b>bewährtes System</b> <b>Arztpraxis</b>	<p>Seit 1977 wird die Darmkrebsfrüherkennung mit qualitativen Tests durchgeführt. Schon der einfache Guajak Test hat seine Wirksamkeit nachgewiesen, eine signifikante Reduktion der Mortalität (Mandel-Studie und andere [1-3]) ist bewiesen. Das System Testausgabe mit Testentwicklung in der Arztpraxis hat demnach funktioniert.</p> <p>Die Weiterentwicklung des gFOBT zum iFOBT (qualitativ) ist durch viele klinische Studien begleitet und in seiner besseren Wirksamkeit bestätigt worden. Das Handling dieser Tests ist auch für die Arztpraxis wesentlich einfacher und sicherer geworden.</p>						
<b>Probenversand</b>	<p>Der Probenversand in der einzelnen Praxis ist nicht erforderlich.</p> <p>Aufgrund der Vorgabe: quantitativ mit hohem Probendurchsatz - wird es in Deutschland wenige Laborstandorte geben. Bei ausgegebenen 4,7 Millionen Tests und einer Rücklaufquote von 70% ist das Probenaufkommen ca. 13.000 pro Arbeitstag. Die hohen Beschaffungskosten von 70.000 bis 100.000 € pro Gerät wird die Zahl der Geräte zusätzlich reduzieren. Es wird also weniger als 15 Standorte in Deutschland geben, in denen Proben bearbeitet werden können. Das sind Einzugsgebiete in Quadraten mit ca. 180 km Seitenlänge.</p> <p>Damit ist die geforderte Entwicklung des Tests in 3 Tagen nach Beprobung (tragende Gründe 2.2.2) unter realistischen Bedingungen häufig nicht möglich.</p> <p>Die Alternative ist, die Proben auf mehr Labore zu verteilen : auf alle :</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>500 Labore</td> <td>= Probenaufkommen 24 / Tag /Labor</td> </tr> <tr> <td>250</td> <td>48/Tag / Labor</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>120/Tag/Labor</td> </tr> </table>	500 Labore	= Probenaufkommen 24 / Tag /Labor	250	48/Tag / Labor	100	120/Tag/Labor
500 Labore	= Probenaufkommen 24 / Tag /Labor						
250	48/Tag / Labor						
100	120/Tag/Labor						



<p><b>CARE diagnostica Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H.</b>                  Roemerstrasse 8                  2513 Moellersdorf                  AUSTRIA</p>				
<p><b>21.10.2015</b></p>				
<p><b>Probenversand</b></p>	<p>Nicht berücksichtigt ist das Problem Geräteausfall bzw. Back-up System. Das Labor müsste also entweder über ein teures Zweitgerät verfügen oder die Proben bei Geräteausfall zum nächsten Labor in 180 km Entfernung transportieren oder die 1000 Einsender bzw. Patienten zur erneuten Probenabgabe auffordern.</p> <p>Der Beschlussentwurf sieht eine Benachrichtigung der Patienten bei negativem Testausgang grundsätzlich nicht vor ( 1 2.(8) ). Das muss dem Patienten bei der Testabgabe mitgeteilt werden. Im Umkehrschluss wird der nötige Telefonanruf bei positivem Testausgang beim Patienten Angst auslösen, verstärkt , wenn der Arzttermin für das nötige Gespräch nicht am gleichen Tag erfolgen kann.</p>			
<p><b>Probenstabilität</b></p>	<p>Die schlechte Stabilität der Probe in Puffersystemen, die bei quantitativen FIT verwendet werden, wurde schon mehrmals diskutiert [4,5]. Auch in der Studie aus dem Jahr 2014 ist die Positivrate stark abhängig von der Umgebungstemperatur [6]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-14°C - 5,6%,</li> <li>• 15-19 °C – 4,4%;</li> <li>• 20-24 °C- 3,9%;</li> <li>• &gt; 25 °C - 3,6%.</li> </ul> <p>Die Probleme mit Probenstabilität bei quantitativen FIT trotz versprechender Ergebnisse bei Evaluierung der Stabilität im Labor [7] sind noch nicht behoben. Die obige Darstellung zeigt, dass es jahreszeitlich bedingte Positivitätsraten geben wird.</p>			
<p><b>definierte Stuhlmenge</b></p>	<p>Stuhlaufnahmen liefern bei vollautomatischen Analysatoren selten die definierte Stuhlmenge, auch unter Laborbedingungen:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%;">Hersteller Angabe, mg</td> <td style="width: 35%;">Evaluierung [7], mg</td> </tr> </table>		Hersteller Angabe, mg	Evaluierung [7], mg
	Hersteller Angabe, mg	Evaluierung [7], mg		



<b>CARE diagnostica Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H.</b> <b>Roemerstrasse 8</b> <b>2513 Moellersdorf</b> <b>AUSTRIA</b>															
<b>21.10.2015</b>															
	<table border="1"> <tr> <td>HM-JACKarc</td> <td>2</td> <td>4 (<math>\pm 1.2</math>)</td> </tr> <tr> <td>NS-Plus C15</td> <td>10</td> <td>14 (<math>\pm 3.9</math>)</td> </tr> <tr> <td>OC-Sensor</td> <td>10</td> <td>15 (<math>\pm 2.0</math>)</td> </tr> <tr> <td>FOB Gold/ BioMajesty</td> <td>10</td> <td>16 (<math>\pm 2.8</math>)</td> </tr> </table>	HM-JACKarc	2	4 ( $\pm 1.2$ )	NS-Plus C15	10	14 ( $\pm 3.9$ )	OC-Sensor	10	15 ( $\pm 2.0$ )	FOB Gold/ BioMajesty	10	16 ( $\pm 2.8$ )		
HM-JACKarc	2	4 ( $\pm 1.2$ )													
NS-Plus C15	10	14 ( $\pm 3.9$ )													
OC-Sensor	10	15 ( $\pm 2.0$ )													
FOB Gold/ BioMajesty	10	16 ( $\pm 2.8$ )													
	<p>In der Beurteilung Sektorenübergreifende Bewertung ( B2 – Quantitative Tests ) wird definiert :          „Die heterogene Beschaffenheit des Stuhls macht es unmöglich, reproduzierbare Proben zu gewinnen...“ „So sind die Ergebnisse der quantitativen Tests nicht als quantitative, sondern eher nur als semi-quantitative.... anzusehen“ (a.a.O.).</p>														
<b>Qualitätssicherung in der Praxis gut realisierbar</b>	<p>Die Erfassung der Positivitätsrate ist ein Hinweis auf die Qualität, kein Beweis.          Wichtigste Testgütekriterien des iFOBT ist eine möglichst hohe Detektion von Karzinomen sowie fortgeschrittener Adenome (Tragende Grüne 2.2.1.3). Um diese Testgüte zu bestimmen, sollte im Rahmen der Qualitätssicherung das positive Testergebnis mit dem Ergebnis der Koloskopie abgeglichen werden. Hierzu müsste, wie bereits vom DKFZ vorgeschlagen [8], die seit Jahren bereits sehr erfolgreich praktizierte Dokumentation der Vorsorgekoloskopien in einem nationalen Register um die Dokumentation der Koloskopien ergänzt werden, welche aufgrund eines positiven iFOBT erfolgen. Damit lässt sich die Testgüte sehr gut in der Arztpraxis evaluieren. Die Daten müssten nur noch (elektronisch) gesammelt werden.</p>														
<b>quantitative Test in der Arztpraxis</b>	<p>Das Problem der Probenstabilität durch zusätzliche Transportwege existiert in der Praxis nicht, der Test kann nach Eingang direkt entwickelt werden.</p> <p>Dazu muss der Testhersteller der Arztpraxis ein Gerät zur</p>														



<b>CARE diagnostica Produktions- und Vertriebsgesellschaft m. b. H.</b> <b>Roemerstrasse 8</b> <b>2513 Moellersdorf</b> <b>AUSTRIA</b>	
<b>21.10.2015</b>	
<b>- die eigentliche Lösung</b>	<p>Verfügung stellen, welches die Probenkassette misst und ein quantifiziertes Ergebnis ausweist. Eine zusätzliche Protokollierung mit Erfassung der Positivitätsrate ist ohne großen bürokratischen Aufwand möglich. Diese Raten könnten auch elektronisch übermittelt werden.</p> <p>Interne Qualitätskontrollen durch den Hersteller können periodisch einer kontrollierenden Stelle zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>In der Praxis kann die Benachrichtigung über das Testergebnis zeitnah und – falls nötig – verbunden mit einem Arztgespräch erfolgen.</p>
<b>Honorar</b>	<p>Die Einführung des iFOBT sollte mit der Wahlmöglichkeit qualitativ oder quantitativ verbunden sein. Quantitativ kann durchaus auch in der Praxis erfolgen. Damit der Arzt frei entscheiden kann, ist es nötig, die Honorare zu teilen nach ärztlicher Leistung – Testausgabe und Entwicklung- und (bei positiven) Testbesprechung. Ärzte, die den Test selbst in der eigenen Praxis weiter durchführen wollen, müssen dazu auch das entsprechende Honorar erhalten.</p>

#### Literatur

1. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993; 328(19):1365-71.
2. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Gut. 1999; 45(4): 588–592.
3. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. Scand J Gastroenterol. 1989;24(5):599-606.
4. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. Int J Cancer. 2009;125(4):746-50.
5. Analytical Comparison of Three Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 20; 1492;



6. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program, *Gastroenterology*. 2014;147(6):1317-26)
7. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for Haemoglobin, GMEC, Guilford, 2013
8. Qualitätssicherung in der Routine ist notwendig und gut realisierbar. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 111; Heft 19, A842 – A843

**C-1.6.3 Schriftliche Stellungnahme der Concile GmbH**



**Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):  
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem  
gFOBT-basierten Darmkrebsscreening**

<b>concile GmbH, Freiburg</b>	
<b>29.9.2015</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
§39 (2): Sowohl Position 1 wie auch Position 2 sind geeignet	Die Positionen unterscheiden sich in ihren Konsequenzen nicht, da in beiden eine Genehmigung zur Abrechnung laboratoriumsmedizinischer Leistungen und die Etablierung der Qualitätssicherung einschließlich externer Maßnahmen (Ringversuche) gefordert werden.
§39 (3): Position 1	Position 2 legt das Untersuchungsverfahren fest, was unnötig ist
§39 (5): Position 2	Position 2 definiert die Fragestellungen genauer.

### C-1.6.4 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin



#### Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):

Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening

<b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin</b>	
<b>Noch zu aktualisieren – aktuell 16.10.2015</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin begrüßt die beabsichtigte Umstellung vom gFOBT auf den laborbasierten quantitativen iFOBT.</li> <li>2. Die DEGAM begrüßt insbesondere, dass qualitative bzw. Point of Care iFOBTs nicht zugelassen werden sollen. Dies hätte – abgesehen von den schlechteren Testeigenschaften der POC-Tests – auch die Evaluationsmöglichkeiten für das Screeningprogramm drastisch eingeschränkt.</li> <li>3. Die DEGAM ist besorgt, dass auch bei der Einführung dieser Screening-Methode ein zentraler bei der Einführung anderer Screening-Verfahren (Koloskopie, Hautkrebs-Screening) unterlaufener Fehler reproduziert werden könnte: Es wird ein Verfahren implementiert, ohne zeitgleich auf Evaluationsmöglichkeiten zu achten. Nach vollzogener Implementierung sind dann valide Untersuchungen zur Effektivität kaum noch möglich.</li> <li>4. Darum sollte die Einführung des iFOBT als Kassenleistung sowie eines organisierten Früherkennungsprogrammes gemäß § 25a SGB V zeitsynchron erfolgen und von Anfang an adäquate Voraussetzungen für eine unmittelbar begleitende Evaluation bieten.</li> <li>5. Die DGEAM bittet sowohl den G-BA als auch den Bewertungsausschuss, auf eine synchrone Einführung des neuen iFOBTs mit einer entsprechenden Anpassung der EBM-Abrechnungsziffern zu achten bzw. die Einführung des Testes mit der Einführung neuer GOP im EBM zu verknüpfen. Nur so wird eine spätere Evaluation der jetzt erfolgenden Intervention aus Routinedaten möglich sein.</li> </ol>



Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	
Noch zu aktualisieren – aktuell 16.10.2015	
<p>S. 5/9 2.2.2 Anwendung des iFOBT durch Versicherte und Ärzte Der Stuhltest wird wie bisher vom Arzt ausgegeben. Die Versicherten sollen bei der Ausgabe des Tests verständlich darauf hingewiesen werden, dass sie die Probe spätestens am Tag nach der Abnahme beim ausgebenden Arzt abgeben.</p>	<p>Es fehlt <u>in der Vorlage</u> ein Hinweis zur <u>Ergebnis-offenen</u> Beratung vor <u>Durchführung des Testungstestes</u>.</p>
<p>S.6/9 Auf die Vorgaben in § 4a Medizinprodukte-Betreiberverordnung, welcher die Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sowie die Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche) fordert, wird hingewiesen. Die Darmkrebsfrüherkennung soll in ein organisiertes Früherkennungsprogramm gemäß § 25a SGB V weiterentwickelt werden. Dieses Programm soll u. a. eine systematische Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Früherkennungsprogramms umfassen. Die Beratungen hierzu sind noch nicht abgeschlossen. Bis die Strukturen des organisierten Darmkrebscreenings etabliert sind, werden die</p>	<p><b>Die DEGAM sieht hier folgendes Dilemma:</b> Die systematische Erfassung des Anteils an positiven und verwertbaren iFOBT erlaubt keine Evaluation des Nutzens des iFOBT in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte. Es handelt sich lediglich um eine Beobachtung (Beschreibung), nicht um eine Evaluation (Nutzenbewertung).</p> <p><b>Die DEGAM sieht folgende Erfordernisse:</b> Die einzig zuverlässige Möglichkeit den Nutzen zu evaluieren ist eine randomisiert klinische Studie mit den Endpunkten <u>k</u>rebspezifische und Gesamtmortalität. Ein Nutzenbeleg durch <u>eine</u> solche Studie wird vom Council of the European Union gefordert, liegt aber für iFOBT nicht vor <u>-</u> <a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF</a> <u>Die Eine</u> weniger <u>a</u>ussagekräftige, aber leichter durchführbare Alternative könnte <u>bestehen in einer begleitenden Beobachtung</u>: <u>Für eine unmittelbar begleitende Evaluation für diese wäre ist</u> es erforderlich, eine neue, für den immunologischen Test spezifische EBM-Abrechnungsziffer beim ausgebenden Arzt und eine davon unterschiedliche neue spezifische EBM-Abrechnungsziffer für den Laborarzt zu definieren.</p> <p>Bislang gab es <u>die EBM-Ziffer</u> 01734: „Test auf okkultes Blut im Stuhl“. Diese Ziffer sollte auch in Zukunft nur noch für den gFOBT angewandt werden. Nur so sind gFOBT und iFOBT künftig auseinander zu halten.</p> <p>Nur wenn es eine für den iFOBT spezifische EBM Abrechnungsziffer für den Laborarzt gibt, kann die Teilnehmerate in Abrechnungsdaten direkt gemessen werden. Positive iFOBTs können erkannt werden an einer kurze Zeit später dokumentierten Koloskopie - und damit an den entsprechenden EBM-Ziffern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 01741 „Darmspiegelung (Koloskopischer Komplex“) als Screeningmaßnahme</li> </ul>



Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	
Noch zu aktualisieren – aktuell 16.10.2015	
<p>Jahresberichte von den Kassenärztlichen Vereinigungen differenziert nach den verwendeten Tests und der Testcharge aggregiert und auf Anfrage der vom G-BA bestimmten Stelle für die systematische Erfassung des Anteils an positiven und verwertbaren iFOBT</p>	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13421 „Koloskopischer Komplex“ als kurative Maßnahme</li> <li>oder</li> <li>• 13422 „(Teil)-Koloskopischer Komplex“</li> </ul> <p>Eine Koloskopie nach positivem iFOBT wäre als 2. Stufe eines Screening-Staffeltestes anzusehen und damit im Screening-Setting abzurechnen mit 01741.</p> <p>Die Ziffern 13421 und 13422 bleiben der Abklärung symptomatischer Personen vorbehalten (kurative Koloskopie).</p> <p>Eine positive Koloskopie wäre in den Abrechnungsdaten zu erkennen an einer Biopsieentnahme bzw. Schlingenabtragung (EBM-Ziffer 01742 für Abtragung von Polypen oder EBM-Ziffer 13423<sup>1</sup> oder einer „Histologie bei Früherkennungskoloskopie“ (EBM-Ziffer 01743)).</p> <p>Eine positive Krebs-Histologie wäre in Abrechnungsdaten zu erkennen an einer erstmalig auftretenden gesicherten Diagnose „kolorektales Karzinom; ICD10: C18-C21“.</p> <p>Nur wenn alle Stufen der Testkaskade in den Abrechnungsdaten eindeutig definiert sind, wird eine Evaluation des Screeningprogramms möglich sein. Inzidenz und tumorspezifische Mortalität für das kolorektales Karzinom wären so in Abhängigkeit vorausgegangener Screeninguntersuchungen bestimmbar.</p> <p>Wünschenswert wäre außerdem ein zentraler Versand mit Erfassung des Versanddatums in den Abrechnungsdaten, so dass man die Wirkung der Einladung ebenfalls messen könnte.</p> <p>Wird auf den zentralen Versand im Sinne eines niedrighschwelligem Angebots verzichtet, ist mit Verzerrungen zu rechnen, indem besonders die an Früherkennung Interessierten die Angebote wahrnehmen und Personen mit wenigen Arztkontakten eher nicht erreicht werden (Healthy Screenee Bias).</p> <p>Weitere Information zum Kontext:</p> <p>Brüchert T; Giersiepen K: Darmkrebsvorsorge: Angebot sollte reformiert werden. DtschÄrztebl 2014; 111: A-19</p>

- <sup>1</sup> Definition für EBM Ziffer 13423: Zusätzliche Leistung(en) im Zusammenhang mit den Gebührenordnungspositionen 13421 oder 13422 Fremdkörperentfernung(en) und/oder Polypektomie(n) von Polypen mit einer Größe > 5 mm mittels Hochfrequenzdiathermieschlinge und/oder Schlingenbiopsie(n) mittels Hochfrequenzdiathermieschlinge und/oder Blutstillung(en)

## C-1.6.5 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie



Stellungnahme zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):  
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	
20.10.2015	
<b>Textpassage</b> (gemäß Beschlussentwurf / Anlage 1)	<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag / Begründung</b>
<p>1. 2. §39 wird wie folgt gefasst</p> <p>(1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen immunologischen Test (i-FOBT) untersucht.</p>	<p>Die DGEpi begrüßt die Entscheidung, dass <u>ausschließlich</u> quantitative (und keine qualitativen) iFOBTs verwendet werden sollen – insbesondere unter dem Aspekt der Qualitätssicherung.</p>
<p>(3) Position 1: Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor untersucht werden.</p> <p>Position 2: Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor untersucht werden. <i>Die Untersuchung und Dokumentation erfolgt mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren.</i></p>	<p>Innerhalb der Gruppe der quantitativen iFOBTs sind Verfahren, die auf vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren basieren, bzgl. Standardisierbarkeit und Effizienz <u>unbedingt</u> vorzuziehen. Die Effizienz in der Probenanalytik ist dabei ein zentrales Argument, zumal das anfallende Probenvolumen dauerhaft oder zeitweise sehr hoch sein kann und die unmittelbare Untersuchung der Proben nach Laboreingang gewährleistet sein muss. Entsprechende Verfahren haben sich in anderen europäischen Ländern mit einem Probenvolumen von &gt;10.000 Proben pro Tag/Labor bewährt. Insofern wird hier Position 2 eindeutig unterstützt.</p> <p>Im Hinblick auf die Weiterentwicklung zu einem organisierten Früherkennungsprogramm empfiehlt sich die Einrichtung einer <u>begrenzten</u> Anzahl an Screening-Labors, die apparativ und personell auf die Testauswertung spezialisiert sind. Daraus ergeben sich im Vergleich zur dezentralen Analytik zahlreiche Vorteile bzgl. Effizienz, Datenmanagement und Qualitätssicherung.</p>

<b>Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)</b>	
<b>20.10.2015</b>	
(4) „Jahresberichte“	Wie im Dokument „Tragende Gründe / Anlage 2“ erläutert, stellen die Jahresberichte eine Übergangslösung dar, bis die Strukturen des organisierten Darmkrebs-Screenings etabliert sind und ein Konzept zur systematischen Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Früherkennungsprogramms entwickelt ist. Aus Sicht der DGEpi ist es wichtig, dass bereits jetzt, d.h. zeitgleich mit der Einführung des iFOBT als Kassenleistung, eine <u>Anpassung der EBM-Ziffern</u> erfolgt, so dass die zunehmende Inanspruchnahme des iFOBTs anhand von Versichertendaten zeitlich eindeutig nachvollzogen werden kann. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um die verschiedenen Phasen der Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung – von der Einführung des iFOBT als Kassenleistung bis hin zur Etablierung eines organisierten Screenings – hinsichtlich Teilnehmeraten und weiterer Qualitätsparameter beurteilen zu können. Bei der Entwicklung eines Evaluationskonzepts für das zukünftige organisierte Screening-Programm ist zu bedenken, dass die Abrechnungsdaten auch das Datum der Einladung beinhalten sollten, um darauf aufbauend Teilnehmeraten ermitteln zu können.
(6) Ärztinnen und Ärzte, die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder Gesundheitsuntersuchungen durchführen, geben den Test aus und veranlassen nach Rückgabe des Testes spätestens am darauf folgenden Werktag die Untersuchung in einem Labor gemäß Abs2.	Im Rahmen des noch bestehenden opportunistischen Darmkrebs-Screenings ist die Ausgabe der Tests durch Ärztinnen/Ärzte ein übliches Vorgehen. Wenn es aber um die weiteren Entscheidungen bzgl. der Weiterentwicklung der aktuellen Darmkrebsfrüherkennung in ein organisiertes Früherkennungsprogramm gemäß §25a SGB V geht, sollte das <u>direkte Zusenden</u> der Test Kits (inkl. Informationsmaterial) unbedingt in Betracht gezogen werden. Im direkten Vergleich bot dieses Vorgehen gegenüber der Abgabe durch den Arzt Vorteile hinsichtlich der Teilnehmeraten (1,2). In den Niederlanden wurden mit dem direkten Zusenden der Test Kits über mehrere Runden hinweg Teilnehmeraten >60% erzielt (3). Neben dem zu erwartenden positiven Effekt auf die Gesamt-Teilnehmeraten ist davon auszugehen, dass dieses Vorgehen verschiedenen Selektionseffekten

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	
20.10.2015	
	entgegenwirkt. Letztere entstehen zum Einen dadurch, dass kränkere Personen regelmäßige Arztkontakte haben als Gesunde; andererseits ergibt sich aber auch ggf. die Situation, dass besonders gesundheitsbewusste Personen häufiger einen Arzt aufsuchen, so dass bei Testausgabe durch Ärztinnen und Ärzte nicht die Gesamtheit der Anspruchsberechtigten erreicht wird. Dies kann die Effektivität eines Früherkennungsprogramms deutlich einschränken.
(7) Die Versicherten sollen bei der Ausgabe des Testes verständlich darauf hingewiesen werden, dass sie die Probe spätestens am Tag nach der Abnahme beim ausgebenden Arzt abgeben.	<p>Eine Alternative zur Abgabe der Stuhlprobe beim Arzt ist das <u>direkte Einsenden</u> der Probe an das Labor. Letzteres ist das übliche Vorgehen in anderen europäischen Ländern und hat gegenüber der Abgabe beim Arzt Vorteile:</p> <p>A) Dem Teilnehmer bleibt ein weiterer Gang zum Arzt erspart, d.h. die Logistik ist einfacher, was sich erwartungsgemäß positiv auf die Teilnehmeraten auswirken sollte und einer Benachteiligung von Personen, die in strukturschwachen Regionen leben, entgegenwirkt.</p> <p>B) Es ist davon auszugehen, dass es die Zeit von der Probensammlung bis zur Probenanalyse verkürzt und das angestrebte, maximale Zeitfenster von 3 Tagen eher eingehalten werden kann. Trotz der Verbesserungen, die es bzgl. Stabilisierungspuffer in den vergangenen Jahren gegeben hat, sollte insbesondere in den heißen Sommermonaten eine Überschreitung dieses Zeitfensters vermieden werden. Untersuchungen des NHS Bowel Cancer Screening Programms in England zeigten, dass bei einer Außentemperatur von</p>



Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	
20.10.2015	
	<p>35°C der Hämoglobin-Gehalt von gelagerten Stuhlproben innerhalb von 2-3 Tagen um 50% abgenommen hat (4).</p> <p>Mögliche Bedenken, dass der Postversand von Stuhlproben in Deutschland problematisch ist und zu einer nicht vertretbaren Kostensteigerung führen würde, können entkräftet werden. Seitens der Deutschen Post gibt es bzgl. Vorsorgeuntersuchungen für im Stuhl enthaltenes Blut spezifische Vorgaben, was die Verpackung und den Versand betrifft. Es ist eine auslaufsichere Innen- und Zwischenverpackung, ein aufsaugendes Material sowie eine reißfeste Außenverpackung erforderlich und der Versand hat als Groß- oder Maxibrief zu erfolgen (5). Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben ist zu erwarten, dass Verpackungs- und Versandkosten insgesamt unter €2,45 liegen.</p>

#### Referenzen:

- 1) Church TR, Yeazel MW, Jones RM, et al. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:770-80.
- 2) Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:347-57.
- 3) Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1257-64.
- 4) Homepage of the World Endoscopy Organization: [http://www.worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/fit\\_reports/gmec\\_fit\\_evaluation\\_report.pdf](http://www.worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/fit_reports/gmec_fit_evaluation_report.pdf); accessed March 30, 2015.
- 5) [https://www.deutschepost.de/content/dam/mlm.nf/dpag/images/b/brief\\_postkarte\\_national/broschuere\\_befoerderung\\_von\\_gefaehrlichen\\_stoffen\\_und\\_gege\\_nstaenden\\_teil\\_1a.pdf](https://www.deutschepost.de/content/dam/mlm.nf/dpag/images/b/brief_postkarte_national/broschuere_befoerderung_von_gefaehrlichen_stoffen_und_gege_nstaenden_teil_1a.pdf)

## C-1.6.6 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin



**Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):**

**Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening**

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	
20. September 2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die DGIM sieht mit der Umsetzung auf ein iFOBT basiertes Screening eine wichtige gesundheitspolitische Forderung erfüllt. Den Qualitätskriterien kann uneingeschränkt zugestimmt werden. Die ausschließliche Fokussierung auf quantitative Stuhltests stößt allerdings auf Bedenken.	Gerade die Hausärzte haben jahrzehntelange Erfahrungen mit qualitativen Stuhltests und ganz erheblich zur langjährigen Umsetzung des Darmkrebscreening beigetragen. Hausärzte spielen nach wie vor eine zentrale Rolle bei der Beratung zu Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen und sollen das auch weiter bleiben (Nationaler Krebsplan). Eine Umsetzung auf alleinige quantitative Tests würde zum einen ihre Rolle sehr einschränken und damit die Wirksamkeit gefährden, zum anderen unberücksichtigt lassen, dass wissenschaftliche Daten die Gleichwertigkeit beider Testverfahren bestätigt haben (siehe: Immunologische Stuhltests: Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung, Version 1.2, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS) 2014 ). Die DGIM schlägt daher vor, zumindest in der Einführungsphase beide Testverfahren zuzulassen unter der Voraussetzung, dass die in §39 (1) aufgelisteten Qualitätskriterien für den jeweiligen Test sowie eine externen Qualitätssicherung wie unter (4) aufgeführt gewährleistet sind..
§39 (4) Die Qualitätssicherung ist dringend um den Bezug der Testergebnisse zu den Befunden der nach positivem Test durchgeführten Koloskopien zu ergänzen!	Eine aussagekräftige Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit des iFOBT im Routine-Einsatz der Krebsfrüherkennung ist nur möglich, wenn ergänzend auch die Daten der Darmspiegelungen erfasst werden, die als Folge eines positiven Tests durchgeführt wurden. Die DGIM plädiert daher nachdrücklich dafür, diese Datenerfassung (unter Angabe des verwendeten iFOBT) vorzuschreiben und über das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) zur Verfügung zu stellen. Wie in der in der Anlage beigefügten Arbeit aufgezeigt, würde eine solche Erfassung in sehr effizienter Weise ein dringend gebotenes kontinuierliches Monitoring und Benchmarking der diagnostischen Qualität der verwendeten Tests ermöglichen. Die nur unwesentliche Erweiterung der bisherigen ZI-Dokumentation ist ein wichtiger Schritt in der transparenten Befunddokumentation. Dies gilt auch ggfs. für Neuausschreibungen der Datenerfassung, die als Folge der Umsetzung des KFRG erforderlich werden könnten.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<b>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</b>	
<b>20. September 2015</b>	
§39 (6) Die Forderung, nach Rückgabe des Tests spätestens am darauf folgenden Tag die Untersuchung in einem Labor zu veranlassen, ist unrealistisch.	Die Haltbarkeit der Proben muss gewährleisten, dass Verzögerungen, wie sie in der Routine täglich vorkommen können, das Ergebnis nicht wesentlich negativ beeinträchtigen.-
Zielgruppe sind wie bisher asymptomatische Personen beiderlei Geschlechts vom 50. bis 75. Lebensjahr (ab 50 Beratungsgespräch und Stuhltest, ab 55. alternativ auch Koloskopie)	Zahlreiche Daten belegen, dass Männer früher als Frauen ein Risiko für Darmkrebs entwickeln (Ferlitsch M, et al., JAMA. 2011;306:1352-8. Kolligs F T et al., PLoS One. 2011; 6: e20076.) Die DGIM empfiehlt daher zu beraten, ob Beratungsgespräch und Stuhltest Männern nicht schon mit 45. Jahren und eine Darmspiegelung mit 50 Jahren angeboten werden sollten.

### C-1.6.7 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



#### Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):

#### Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	
20. September 2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>§39 (1) Die Einführung des i-FOBT ist zu begrüßen. Die festgelegten Kriterien bzgl. Sensitivität, Spezifität und Anteil positiver i-FOBT Befunden sind nachvollziehbar.</p> <p>Kritisch zu sehen ist die Beschränkung auf quantitative Tests. Es wird vorzuschlagen, die unter (1) aufgeführten Kriterien zu belassen ohne Festlegung auf ein Verfahren. Entsprechend müssten (2-6) überarbeitet werden.</p>	<p>Wie unter B-3.3.4 aufgeführt ist die Testgüte von quantitativen und qualitativen iFOBT unter Studienbedingungen als gleichwertig zu werten. Derzeit werden im ambulanten Sektor beide Testverfahren eingesetzt. Der aufgeführte Vorteil des qualitativen Tests einer besseren Arzt-Patienteninteraktion sowie die „größere“ Rolle des niedergelassenen Arztes bei Einsatz dieses Verfahrens sollte nicht unterschätzt werden.</p> <p>Voraussetzung für die Zulassung eines qualitativen Tests wäre die Erfüllung der unter §39 (1) aufgeführten Kriterien sowie eine Einhaltung der unter (4) aufgeführten Ergebnisse der externen Qualitätssicherung.</p>
<p>§39 (3) Falls der GBA sich auf quantitative Verfahren festlegt, erscheint Position 1 sinnvoll.</p>	<p>Position 2 bedeutet eine weitere Einschränkung der einzusetzenden Testverfahren. Entscheidend sollte die Erfüllung der Qualitätskriterien sein.</p>
<p>§39 (5) Falls der GBA sich auf quantitative Verfahren festlegt, erscheint Position 2 sinnvoll.</p>	<p>Position 2 unterstreicht die Qualitätskriterien.</p>
<p>Ergänzt werden sollte die KFE-RL um die Einführung einer zentralen Dokumentation zu den Ergebnissen des iFOBT inkl. des Ergebnisses der aufgrund eines pos. iFOBT durchgeführten Koloskopie.</p>	<p>Die unter §39 (4) aufgeführten Kriterien wären nicht ausreichend zur Beurteilung der Ergebnisqualität des iFOBT aufgrund des Fehlens jeglicher Ergebnisse der aufgrund eines positiven iFOBT durchgeführten Koloskopie. Folgende Kriterien wären hier wichtig:</p> <p>Rate an Patienten mit positivem iFOBT, bei denen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Koloskopie durchgeführt wird</li> <li>- ein Karzinome entdeckt wird (+ Stadium)</li> <li>- ein fortgeschrittenes Adenom entdeckt wird</li> <li>- eine Komplikation im Rahmen der Koloskopie auftritt</li> </ul> <p>Diese Punkte entsprechen den Vorgaben in Kapitel 3 der European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis.</p> <p>Hierfür könnte zumindest teilweise das im Rahmen der Vorsorgekoloskopie etablierte und gut funktionierende</p>



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<b>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</b>	
<b>20. September 2015</b>	
	Dokumentationssystem des Zentralinstituts ergänzt werden. Zu fordern ist unabhängig von der Einführung des i-FOBT eine Fortführung der qualitätssichernden Maßnahmen der Vorsorgekoloskopie durch das Zentralinsitut.

## C-1.6.8 Schriftliche Stellungnahme der Mast Diagnostica GmbH



**Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):  
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem  
gFOBT-basierten Darmkrebscreening**

Mast Diagnostica GmbH  
Dr. Silke Janssen  
Feldstr. 20  
23858 Reinfeld  
[janssen@mast-diagnostica.de](mailto:janssen@mast-diagnostica.de)  
Tel: 04533-200730

26.10.2015

**Stellungnahme /  
Änderungsvorschlag**

**Begründung**

(1) Testkriterien:  
Sensitivität (kombinierter  
Endpunkt von  
mindestens 25% für die  
Detektion von  
kolorektalen Karzinomen  
oder fortgeschrittenen  
Karzinomen) bei einer  
Spezifität von mind. 90%  
und Positivitätsrate von  
max 10%)

Die vorgeschlagenen Testkriterien sind erfüllbar, eine niederländische Studien (de Wijkerslooth et al; Am J Gastroenterol 2012; 107: 1570-1578) weist sogar deutlich bessere Resultate auf:  
33% Sensitivität bei einer Spezifität von 96% und Positivitätsrate von 7% bei einem Cut-off von 75ng Hb/mL bzw. 15µg /g (OC-Sensor).

In derselben Studie werden bei Verwendung desselben Tests und eines Cut-offs von 50 ng/mL (10µg/g) eine Sensitivität von 38% und 93%ige Spezifität verbunden mit einer Positivitätsrate von 10% erreicht, was somit ebenfalls noch die vorgeschlagenen Testkriterien erfüllen würde.

Weiterhin sollte bedacht werden, dass das klinische Outcome hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Positivitätsrate nicht nur vom verwendeten Test und Cut-off abhängig sind, sondern auch von der Inzidenz. Somit haben Faktoren wie Alter, Geschlecht der Screeningteilnehmer und Anzahl der Screeningrunden (bzw. Screeninghistorie) einen unmittelbaren Einfluss auf diese Parameter.

Die vorgeschlagenen Testkriterien geben somit Mindestanforderungen hinsichtlich der geforderten Sensitivität, Spezifität und Positivitätsrate an und stellen für die Einführung der immunologischen Stuhltests im Zuge eines opportunistischen Screenings eine gute Lösung dar. Ein exakt definiertes bzw. einheitliches und vergleichbares klinisches Outcome, wie es für ein zentrales organisiertes Screening wünschenswert ist, ist damit allerdings nicht möglich. Allerdings bilden die so erhobenen und gut dokumentierten Daten eine hervorragende Basis für die Überprüfung und Konkretisierung der Testkriterien bei der geplanten Einführung eines organisierten Darmkrebscreenings in Deutschland.



<p><b>Mast Diagnostica GmbH</b>  <b>Dr. Silke Janssen</b>  <b>Feldstr. 20</b>  <b>23858 Reinfeld</b>  <a href="mailto:janssen@mast-diagnostica.de">janssen@mast-diagnostica.de</a>  <b>Tel: 04533-200730</b></p>	
<p><b>26.10.2015</b></p>	
<p>(1) Probenstabilität  mindestens 3 Tage bei  Raumtemperatur</p>	<p>Dieses Kriterium ist eher konservativ gewählt, da mittlerweile viele Testsysteme auch noch bei 7 Tagen RT stabil sind. Für die Durchführung eines raschen und sicheren Probenversands vom Patienten über Arzt an das Labor sollte jedoch eine 3-tägige Retourfrist angestrebt werden.</p>
<p>Position 2  (2) Der Test auf occultes Blut im Stuhl darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach §135 Abs.2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenverordnungspositionen des Abschnitts 1.7 des EBM besitzen (...). Die Ärztin oder der Arzt muss entsprechend den Vorgaben in §4a der Medizinprodukte-Betreiberverordnung ein System der Qualitätssicherung etabliert haben und sich regelmäßig an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß dieser Richtlinie eingesetzten Test beteiligen.</p>	<p>Es ist ein wichtiger Qualitätsaspekt des FIT-Screenings, dass die Analyse der Stuhlproben nur von Laborärzten (nach §135 Abs. 2 SGB V) durchgeführt werden darf.</p> <p>Das Medizinproduktegesetz (MPG) und damit verbundene weitere Verordnungen wie die Medizinproduktebetreiberverordnung (MPBetreibV) regeln in Deutschland die Sicherheit und sichere Anwendung der auf dem Markt befindlichen Medizinprodukte (inklusive IVDs). Im Anwendungsbereich (§1) der MPBetreibV wird eindeutig definiert, dass diese Verordnung für "das Errichten, Betreiben, Anwenden und Instandhalten von Medizinprodukten" gilt.</p> <p>§4a MPBetreibV „Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien“ fordert unter anderem ein Qualitätssicherungssystem; eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien wird vermutet, wenn die Teile A und B1 der RiliBÄK eingehalten werden.</p> <p>Die Einhaltung der MPBetreibV und insbesondere der darin enthaltenen Paragraphen §4a ist für alle Ärzte bzw. Labore, (die quantitative immunologische Tests (i-FOBT/FIT) durchführen) obligatorisch.</p> <p>Dass ein Labor diese - sowie zum Teil darüber hinausgehenden - maßgeblichen Richtlinien zur Qualitätssicherung befolgt, kann durch eine Akkreditierung sichergestellt werden. Akkreditierte Labore müssen nach den Qualitätsanforderungen gemäß DIN ISO 15189 arbeiten, welches regelmäßig durch die zuständige Zertifizierungsstelle überprüft wird.</p> <p><u>Teilnahme an Ringversuchen:</u>  Bezüglich der externen Qualitätssicherung ist gemäß RiliBÄK „die Teilnahme an einem Ringversuch pro Quartal für jede in Tabelle B1 a bis c genannte Messgröße an jedem Standort</p>



Mast Diagnostica GmbH  
 Dr. Silke Janssen  
 Feldstr. 20  
 23858 Reinfeld  
[janssen@mast-diagnostica.de](mailto:janssen@mast-diagnostica.de)  
 Tel: 04533-200730

26.10.2015

Pflicht“. Für in Tabelle B1 a bis c nicht-gelistete Messgrößen gelten allein die internen Qualitätssicherungsmaßnahmen. Der Analyt „Hb im Stuhl, immunologisch“ zur externen Evaluierung quantitativer immunologischer Stuhltests ist nicht in der aktuell gültigen Version der RiliBÄK gelistet, die Etablierung eines Ringversuchs dafür sowie die Aufnahme in die RiliBÄK sollte aber angestrebt werden.

Die Einführung bzw. der Start eines Screenings mit immunologischen Stuhltests sollte aber nicht an die Verfügbarkeit eines externen Ringversuches gekoppelt sein, da dieses unter Umständen zu einer zeitlichen Verzögerung des immunologischen Screenings führen könnte.

Die in diesem Beschluss festgelegten Kriterien zur Testgüte (insbesondere Sensitivität, Spezifität, Positivitätsrate, Gesamtzahl nicht verwertbarer Proben) sowie die in der RiliBÄK bzw. DIN ISO 15189 enthaltenen Forderungen zur internen Qualitätssicherung sind ausreichende Qualitätssicherungs-Kriterien, welche von den Laboren bzw. vollautomatisierten quantitativen Testsystemen unmittelbar erfüllbar sind.

Zum momentanen Zeitpunkt existieren in Europa noch keine externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche), mit welchen systemunabhängig Tests überprüft werden können. Die Gründe dafür sind bereits genannt (Siehe G-BA; 22.Juli 2015, Kapitel B-6.2.; B-6.2.4 Antworten zum Fragebogen (Mast Diagnostica, S42)).

In anderen europäischen wird aber mittlerweile an der Etablierung einer externen Qualitätssicherung gearbeitet (z.B. NEQAS, UK). Erfahrungsaustausch und/oder Zusammenarbeit mit diesen Organisationen sollte angestrebt werden, um den Prozess zu beschleunigen. In Japan sollen bereits verschiedene Ringversuche etabliert sein, unter anderem von JAMT (Japanese Association of Medical Technologists; <http://www.jamt.or.jp/english/>).

Es ist in Japan ein homogenes, artifizielles Stuhlmaterial evaluiert und erhältlich (Hersteller: Kyokuto). In UK wird ebenfalls daran gearbeitet (Präsentation Oliver Devvey, 8th Meeting of Expert Working Group „FIT for Screening“, WEO, Barcelona; October 23<sup>rd</sup> 2015)

Darüber hinaus bieten einzelne Hersteller, z. B. der Hersteller Eiken, seinen Anwendern jährliche Ringversuche mit verblindetem Kontrollmaterial an. Im Jahr 2014 nahmen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>Mast Diagnostica GmbH Dr. Silke Janssen Feldstr. 20 23858 Reinfeld <a href="mailto:janssen@mast-diagnostica.de">janssen@mast-diagnostica.de</a> Tel: 04533-200730</p>	
<p>26.10.2015</p>	
	<p>ca. 1400 Labore bzw. Geräte weltweit an dem Eiken Qualitätssicherungsprogramm teil und ermöglichten den Teilnehmern einen Vergleich ihrer Messwerte.</p>
<p>(3) Position 2 „Die Untersuchung und Dokumentation erfolgt mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren.“</p>	<p><u>Vollautomatisierte Hochdurchsatzverfahren</u> stellen die effektivste Möglichkeit des FIT-Screenings dar. Zum einen bietet Vollautomatisierung ein maximales Maß an Standardisierung sowie Hygiene bei der Analyse der Proben. Vollautomatisierte Hochdurchsatzsysteme verfügen weiterhin über eine ausführliche Ergebnisdokumentation einschließlich Optionen zur Dokumentation von internen Qualitätssicherungsparametern.</p> <p>Insbesondere in Hinblick auf die geplante Einführung eines organisierten Darmkrebscreeningprogramms in Deutschland ist die Untersuchung und Dokumentation mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren die beste bzw. eine unerlässliche Voraussetzung für ein qualitätskontrolliertes und standardisiertes Programm.</p> <p>Und schließlich sind vollautomatisierte Hochdurchsatzverfahren die kosteneffizienteste Alternative (insbesondere in Hinblick auf Optimierung der Gerätekapazitäten, Kapazitäten von Arbeitskräften, Laborbedarf, Qualitätssicherungsmaßnahmen etc.)</p> <p>Der höchste Grad an Zentralisierung und Hochdurchsatz wird aktuell im französischen Darmkrebsvorsorge-Programm mittels quantitativem FIT (OC-Sensor) erreicht. Hier erfolgt in einem Zentrallabor mit einer vergleichbar geringen Anzahl an Hochdurchsatzanalysengeräten eine vollautomatisierte Analyse von jährlich ca. 8 Millionen Tests.</p>
<p>(4) „Produktcharge“ Besser: „Reagenzcharge“</p>	<p>Um Unklarheiten zu vermeiden, sollte der Begriff „Reagenzcharge“ anstatt „Produktcharge“ verwendet werden: Damit ist die Charge des Testreagenz definiert, welches die Antikörper gegen das humane Hämoglobin enthält.</p> <p>Es ist nicht die Charge des Puffers des Probenahmesystems oder eines Analysen-Puffers gemeint.</p>
<p>(5) Zu Position 1 oder 2</p>	<p><u>Erstellung einer vollständige Dokumentation nach Absatz 4 und von Jahresberichten</u></p> <p>Eine detaillierte Auswertung und Bearbeitung durch eine vom G-BA beauftragte Stelle unter Berücksichtigung der</p>



<p><b>Mast Diagnostica GmbH</b>  <b>Dr. Silke Janssen</b>  <b>Feldstr. 20</b>  <b>23858 Reinfeld</b>  <a href="mailto:janssen@mast-diagnostica.de">janssen@mast-diagnostica.de</a>  <b>Tel: 04533-200730</b></p>	
<p><b>26.10.2015</b></p>	
	<p>genannten Fragestellungen muss Ziel der Früherkennungsmaßnahme sein. Insbesondere in Hinblick auf das geplante organisierte Darmkrebscreening wird eine Erhebung und Analyse dieser Daten notwendig sein. Die Daten dienen der Kontrolle und Anpassung der verwendeten Testgütekriterien und geben Aufschluss über den Erfolg des Screeninprogramms.</p> <p>Es sollte überlegt werden, ob der vorgeschlagene jährliche Zeitraum für die Erstellung der Dokumentation insbesondere zu Beginn in der Etablierungsphase nicht zu langfristig gewählt ist. Die Kontrolle und ein mögliches Anpassen des Screeningprogramms wären erst zu einem sehr späten Zeitpunkt möglich. Die Erfahrungen des niederländischen Screeningprogramms zeigen, dass ggf. ein schnelleres Eingreifen gerade zu Beginn notwendig ist.</p> <p>Die Etablierung einer externen Qualitätssicherungsmaßnahme sollte, wie im obigen Abschnitt bereits erwähnt, angestrebtes Ziel sein. Allerdings darf die erfolgreiche Teilnahme daran nicht als Voraussetzung für die Abrechnung des Tests sein, solange noch nicht einmal ein solcher Ringversuch etabliert ist. Dieses könnte unter Umständen zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen bei der Einführung der quantitativen immunologischen Tests führen und stände nicht im Verhältnis mit dem zu erwartenden Nutzen durch die frühe Einführung. Die anderen in Absatz (4) genannten Parameter zusammen mit den geforderten Testgütekriterien hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Positivitätsrate sind ausreichende Qualitätsmerkmale, um den immunologischen Stuhltest einzuführen (siehe Niederlande, Frankreich, etc.). Weiterhin ist zu bedenken, wie eine laborseitige Abrechnung erfolgen soll, die auf einer jährlichen Dokumentation basiert.</p>
<p>(7) Alternativ sollte auch noch die Option für den Postversand der Probe direkt an das Labor (ggf. Arzt) möglich sein.</p>	<p>Die direkte Probenrückgabe beim Arzt ist mit einem erneuten Arztbesuch verbunden. Teilnehmer aus strukturschwachen Gebieten wären deutlich benachteiligt, da sie einen erheblich größeren Aufwand haben, um ihre Proben zurückzugeben. Eine direkte Probenrückgabe kann auch für viele andere Menschen aus unterschiedlichen Gründen (mangelnde Mobilität, Zeit etc.) einen Hindernisgrund darstellen und zu geringer Beteiligung an</p>



<p><b>Mast Diagnostica GmbH</b>  <b>Dr. Silke Janssen</b>  <b>Feldstr. 20</b>  <b>23858 Reinfeld</b>  <a href="mailto:janssen@mast-diagnostica.de">janssen@mast-diagnostica.de</a>  <b>Tel: 04533-200730</b></p>	
<p><b>26.10.2015</b></p>	
	<p>dieser Früherkennungsmaßnahme führen. Um eine möglichst hohe Akzeptanz und Beteiligungsrate bei der Bevölkerung zu erzielen, sollte den Screening-Teilnehmern alternativ zu einer direkten Probenrückgabe beim Arzt auch ein Probenrückversand per Post angeboten werden.</p> <p>Der Postversand der Stuhlproben, die sich in den Probenahmebehältern befinden, ist folgendermaßen möglich: Diese Proben fallen nicht unter die Vorschriften der UN3373 für potentiell infektiöses Material, allerdings müssen in Deutschland einige gesonderte Verpackungsvorschriften der Deutschen Bundespost eingehalten werden (3-teilige Verpackung, auslaufsichere Sekundärverpackung mit absorbierendem Material, reißfester Umschlag, Versand als Maxi- oder Großbrief). Derartige vorgefertigte und voradressierte (ggf. frankierte) Rücksendeumschläge könnten auf Wunsch vom Arzt ausgeteilt werden.</p> <p>Die großen nationalen Screening-Programme in Frankreich, UK und Holland basieren alle auf diesem Proben-Rückversand per Post.</p>
<p>Neue EBM-Ziffer</p>	<p>Es muss eine neue EBM-Ziffer zur Abrechnung der quantitativen immunologischen Tests erstellt werden. Weiterhin wäre es sinnvoll, eine gesonderte EBM-Ziffer für die Koloskopien zu erstellen, die zur Abklärung von positiven FIT-Tests durchgeführt werden (In Abgrenzung zur Vorsorgekoloskopie oder kurativen Koloskopie). Dieses würde die Ermittlung der Beteiligungsrate an Nachsorgekoloskopien in Bezug auf positive FIT-Tests sowie eine Zuordnung der verschiedenen Koloskopie-Ergebnisse ermöglichen.</p>

## C-1.6.9 Schriftliche Stellungnahme der Orion Diagnostica Oy



**Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):  
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem  
gFOBT-basierten Darmkrebscreening**

<b>Orion Diagnostica Oy</b>	
15.10.2015	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Definition des klaren Oberziels und Unterzielen die eine Erreichung sicherstellen	<u>Oberziel:</u> Verbesserung der Darmkrebsvorsorge in Deutschland  Unterziele, die dazu führen sind:  1. Eine qualitative Optimierung der stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge 2. Sicherung und ggf. Steigerung der Teilnehmeraten an der Darmkrebsvorsorge
Zur Erreichung des Oberzieles sowie der oben definierten Unterziele sollten folgende Absätze des Beschlusentwurfes wie folgt geändert werden:	

<p>§39 (1) sollte um folgenden Sätze ergänzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALLE iFOBT Tests (Labor und POC Tests), die die Kriterien nach Absatz (1) erfüllen, dürfen angewendet werden.</li> <li>• Die Tests müssen die Qualitätssicherungs- Kriterien gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllen</li> </ul>	<p>In diesem Absatz geht es hauptsächlich um die Qualitätsanforderungen an einen iFOBT Test und damit um die Erreichung des oben definierten Unterziel 1.</p> <p>Entscheidend für die Erreichung von Unterziel 1 ist, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• für dezentral durchgeführte POC Tests die gleichen Qualitätskriterien an den Test gestellt werden wie für zentralisierte Labortests</li> <li>• die etablierten Qualitätssicherungskriterien der Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllt werden.</li> </ul> <p>Die folgenden von Ihnen angeführten Vorteile quantitativer Tests mit zentraler Laborauswertung (siehe: Tragende Gründe Anlage 2 S.13,14) können ebenfalls von dem dezentral einsetzbaren quantitativen iFOBT Test auf dem QuikRead go System ohne jeglichen Qualitätsverlust geleistet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „hohes Maß an Standardisierung und Qualitätssicherung (z. B. Ringversuche)“</li> </ul> <p>→ Standardisierung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Testdurchführung ist auch von medizinischem Fachpersonal ohne Laborauswertung problemlos und ohne Einfluss auf die Werte möglich</li> <li>○ Ablesefehler werden durch eine automatisierte</li> </ul>
--	--



	<p>Auswertung vermieden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Als Vergleichsmöglichkeit und standardisierte Einheit werden die Ergebnisse in µg/g Stuhl ausgegeben</li> <li>○ Wie bereits in der Stellungnahme des quantitativen Laboranbieters Mast Diagnostika gefordert, misst das QuikRead go System über ein immunturbidimetrisches Verfahren und ist damit auf dem technischen Stand von Laboranalysen</li> </ul> <p>→ Qualitätssicherung: Durch die Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBäK) besteht ein seit Jahren etablierter Standard für die Qualitätssicherung in der zentralen <b>und</b> dezentralen Diagnostik. Diese Standards zur Qualitätssicherung schreiben regelmäßige optische (täglich) und nasschemische Kontrollen (wöchentlich) vor und beziehen <b>wenn nötig</b> auch Ringversuche mit ein. Diese Richtlinie findet seit Jahren für die Qualitätssicherung ähnlich kritischer dezentraler Diagnostikbereiche (z.B. Einstellung von Marcumar Patienten, Myokardinfarkte, Diagnose von Herzinsuffizienzen etc.) erfolgreich Anwendung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „automatisierte Auswertung mittels Hochdurchsatzverfahren (quantitatives Messergebnis, ng Hb/g Stuhl) ist zuverlässiger und möglicherweise auch kostengünstiger“ <ul style="list-style-type: none"> <li>→ mit QuikRead go existiert ein POC Einzeldurchsatzverfahren, das quantitative Messergebnisse in µg/g Stuhl auf gleichem Kostenniveau wie die Firma Mast Diagnostika mit Hochdurchsatzverfahren anbietet. Die angewendete Messmethode ist Immunturbidimetrie.</li> </ul> </li> <li>• „automatisierte und zentrale Dokumentation der Ergebnisse (z. B. Positivitätsrate)“ <p>Die Ergebnisse des QuikRead go können entweder durch die Anbindung über die integrierte POCT1a Schnittstelle oder über den Download via USB Stick ausgewertet werden. Die Generierung von Berichten ist somit ebenfalls in der dezentralen Auswertung einfach möglich. Inwiefern diese Dokumentationspflicht jedoch förderlich für Unterziel 2 ist, bleibt sowohl im zentralen als auch im dezentralen Modell offen. Die Fragestellung aus Ihrer Vor- und Nachteilsabwägung aus Anlage 2 ist daher berechtigt: Können die Positivitätsraten nicht einfach über die Anzahl der durchgeführten Koloskopien ausgewertet werden, wenn in den Koloskopie-Berichten der immunologische Stuhltest mit aufgenommen wird?</p> </li> <li>• „Steuerungsmöglichkeiten durch Einstellung des</li> </ul>
--	--



	<p>Schwellenwertes“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Möglichkeit eines risikoadaptierten Schwellenwertes (z.B. Alter, Geschlecht)“</li> </ul> <p>Je nach Vorgabe kann der quantitative iFOBT Test auf QuikRead go ebenfalls mit niedrigeren Schwellenwerten versehen werden und ab geringsten Blutmengen die Ausgabe der Werte quantitativ anzeigen (aktuell 15µg/g Stuhl). Hier möchten wir jedoch anmerken, dass eine klare medizinische Leitlinie (gerne auch von unabhängiger Stelle) unerlässlich für den niedergelassenen wie auch den Laborarzt ist. Bei Fehlen einer solchen Leitlinie wird es auch unter Anwendung der Labormethode zu einer unterschiedlichen Anwendungspraxis im Feld kommen. Zu den immunologischen Stuhltests gibt es mittlerweile vielfältige Studien<sup>1</sup>, die als Anhaltspunkt für die Entwicklung einer klaren Cut-Off Guideline führen sollten.</p> <p>Ein weiterer Qualitätsgesichtspunkt von Point-of-Care Tests gemäß ihrer Tabelle in Anlage 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Kein Probenversand“</li> </ul> <p>Durch die Auswertung des Testes innerhalb der Arztpraxis entfällt der Versand der Patientenprobe an das Labor. Der Faktor Zeit, der hierbei eine Rolle spielt muss ganz klar zugunsten des dezentralen Ansatzes gewertet werden, da die heutigen Abnahmesysteme ebenfalls bei Raumtemperatur gelagert den Anforderungen aus Absatz 1 (3 Tage) gerecht werden, jedoch die Transportzeit entfällt und es in der Praxis zu geringeren Zeiträumen zwischen Probensammlung, -annahme und -analyse kommt. Dies wiederum zahlt auf die präanalytische Sicherheit des dezentralen Ansatzes ein.<sup>2</sup></p>
<p>§39 (2) Position 1 sollte umformuliert werden: Der Test auf okkultes Blut im Stuhl darf von ALLEN Ärzten (und nicht nur von Ärzten, die die Genehmigung nach §135 Abs. 2 SGB V haben) durchgeführt werden, die qualitätsgesicherte POC Tests gemäß §39(1) verwenden. Der Test wird in den Abschnitt 32.2 der Gebührenordnungsposition aufgenommen.</p>	<p>An dieser Stelle muss die Diskussion zwischen einem zentralen und dezentralen Ansatz vor dem Gesichtspunkt des Unterzieles 2 geführt werden.</p> <p>Durch die Beschränkung der Testdurchführung auf einen Spezialparameter (Aufnahme in Abschnitt 32.3) werden die niedergelassenen Ärzte von einer Abrechnung ausgeschlossen. Unserer Überzeugung nach sollte der Parameter iFOBT jedoch aus den nachfolgend näher beschriebenen Gründen, in den Allgemeinparameterabschnitt 32.2 aufgenommen werden.</p> <p>Beschäftigt man sich nun mit der Frage, wie Unterziel 2 durch die beiden Ansätze beeinflusst wird, so erkennen wir einen klaren Vorteil des dezentralen Ansatzes.</p>

<sup>1</sup> Siehe Literaturverzeichnis im Anhang

<sup>2</sup> Gemäß Darlegung der Stiftung Lebensblicke ist der geschätzte Hämoglobinabfall ca. 6% pro Tag bei Raumtemperatur und sollte die Testauswertung nach Möglichkeit innerhalb von 24 (maximal 48 Stunden) nach Probenentnahme erfolgen.



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Zur Begründung:

**Folgenden Grund dazu haben Sie bereits in Ihrer Anlage 2, Tragende Gründe, Seite 13-14, selbst genannt. Dieser wird von uns im weiteren Verlauf näher ausgeführt:**

„Bessere Arzt-Patienteninteraktion (Ergebnis kann unmittelbar mitgeteilt werden, möglicherweise höhere Abklärungsquote von positiven Befunden)“

Mit quantitativen dezentral einsetzbaren POC Systemen existieren mittlerweile Tests:

- Die einfach und von medizinischem Fachpersonal ohne explizite Laborausbildung durchführbar sind,
- Ergebnisse in wenigen Minuten liefern
- Ergebnisse auf Laborniveau

Hierdurch steigert sich die Arzt-Patientenbeziehung dahingehend, dass der Patient sich eng betreut fühlt und der Arzt noch während sich der Patient in der Praxis befindet mit einer notwendigen Koloskopie-Beratung fortfahren kann. Im Falle einer zentralen Diagnostik kann nicht garantiert werden, dass jeder Patient zur Ergebnisabholung auftaucht oder nach positivem Bescheid den Ernst der Lage erkennt und sofort zur Überweisung beim niedergelassenen Arzt erscheint.

Darüber hinaus bringt ein direktes Ergebnis schnelle Sicherheit. Dadurch wird eine unnötige psychische Belastung des Patienten durch das Warten auf ein ungewisses Ergebnis mit möglicherweise immensen Auswirkungen vermieden. Hiermit kann wiederum die Akzeptanz des Verfahrens beim Patienten gesteigert und damit die Teilnahmequote am Verfahren erhöht werden.

**Auch die erfolgreiche Historie einer dezentralen stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge sowie die Entlohnung der entscheidend beeinflussenden Person (der niedergelassene Arzt) darf nicht zu kurz kommen:**

Rein historisch betrachtet ist die Untersuchung des Patienten im Rahmen der stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge mit einer dezentral durchgeführten Diagnostik eng verbunden.

Der niedergelassene Arzt übernahm bisher folgende Tätigkeiten und wurde dementsprechend vergütet:

- Überzeugung des Patienten
- Ausgabe und Erklärung der Stuhltests
- Nachhalten der Rückgabe des Stuhltestes
- Auswertung des Stuhltestes
- Ergebnisübermittlung sowie weiterführende Beratung



	<p style="text-align: center;">des Patienten</p> <p>Nach dem neuen, zentralen Ansatz übernimmt der niedergelassene Arzt annähernd die gleichen Aufgaben wie zuvor (lediglich das Auswerten entfällt, dafür kommt aber der Versand hinzu), wird jedoch nicht mehr für seine Tätigkeiten im Rahmen der Diagnostik (Sammlung und Nachhalten der Probe sowie Probenversand) kostendeckend vergütet. Sprich der entscheidende Multiplikator (der Arzt) büßt in diesem Ansatz finanziell ein. Dies gefährdet essentiell die Motivation des niedergelassenen Arztes und damit auch die Erreichung des Unterziel 2.</p> <p>Gemäß § 14 Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) sind <b>Information</b> und <b>Motivation</b> durch den Arzt entscheidende Bausteine.</p> <p>Mit einer angemessenen und über alle Kassen kostendeckenden Vergütung (siehe Barmer GEK Pilotprojekt Bayern) setzt man diesem entscheidenden „Multiplikator“ Arzt einen wesentlichen Anreiz, die Patientenansprache zu intensivieren und vergütet ihn angemessen für seine erbrachten Leistungen.</p> <p>Speziell bei Koloskopie-Verweigerern (ca. 80% der Anspruchsberechtigten) ist der Rolle des niedergelassenen Arztes eine zentrale Überzeugungsrolle zuzuordnen. Die Vergütung des Arztes sollte nicht demotivierend wirken.</p> <p>Nicht zuletzt deshalb hat der dezentrale gFOB basierte Ansatz erfolgreiche Durchführungsquoten mit 4 Mio Stuhltests vorzuweisen. Diese Quote muss von einem zentralen Ansatz erst einmal erreicht werden! Mit einem dezentralen Ansatz hingegen kann man sich dieser Basis bereits weitestgehend sicher sein. So ergab eine kürzlich durchgeführte Studie der 2hm Services GmbH aus Mainz unter 149 niedergelassenen Ärzten, dass bei <b>angemessener Vergütung in der niedergelassenen Arztpraxis</b> ca. 60% der befragten Ärzte auf einen immunologischen POC Stuhltest wechseln oder diesen verstärkt einsetzen würden. Hinzu kommt eine nachweisliche<sup>2</sup> Steigerung der Teilnahmequote durch das wesentlich anwenderfreundlichere iFOBT Verfahren.</p>
<p>§39 (3) sollte um folgenden Satz ergänzt werden: Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor <u>oder in der Arztpraxis</u></p>	<p>s.o.</p>

<sup>2</sup> Studien mit individueller Randomisation: Cole et al 2003 [25], Hoffman et al. 2010 [50], Hol et al. 2010 [51], van Rossum et al. 2008 [134]; Cluster-randomisierte Studien: Federici et al. 2005 [31], Hughes et al. 2005 [53]; Systematischen Re-vIEWS von RCTs (Vart et al. 2012 [136], Rabeneck et al. 2012 [100])



untersucht werden.	
§39 (4) sollte um folgenden Satz ergänzt werden: ... werden von den Laboren <u>oder den Arztpraxen</u> ...	s.o.
§39 (6) sollte um folgenden Satz ergänzt werden: ... veranlassen nach Rückgabe des Tests spätestens am darauf folgenden Werktag die Untersuchung in einem Labor, <u>oder führen diese unter Einhaltung der in Absatz (1) definierten Qualitätsrichtlinien selbst in ihrer Praxis durch.</u>	s.o.
Alle oben aufgeführten Anmerkungen beziehen sich ausschließlich auf die Positionen 1.	Da die Positionen 2 für alle Beteiligten nur mit zusätzlichem Verwaltungsaufwand ohne zusätzlichen Qualitätsgewinn verbunden wären, lehnen wir diese Positionen ab.
Conclusio	Wir sprechen uns entschieden gegen die Einschränkung der iFOBT Auswertung ausschließlich im Labor aus.  Wir haben aufgezeigt, dass eine quantitative iFOBT Point-of-Care Diagnostik dezentral ohne Qualitätsverlust möglich ist.  Deshalb fordern wir nachdrücklich die Zulassung eines dezentralen Ansatzes durch die Aufnahme des quantitativen iFOBT POC Testes in das allgemeine Kapitel der Gebührenordnungsposition (32.2).

Literaturverzeichnis:

Brenner, G., Faure, H., Reinholz, J. Vergleichende Untersuchung zu Ergebnissen von Guajakbasierten (g-FOBT) und immunologischen (i-FOBT) Okkultbluttests mit Befunden des Koloskopie-Screenings bei einer asymptomatischen Bevölkerung. *Verdauungskrankheiten*, 2010; 28 (4): 159-166

Brenner, H., Haug, U., Hundt, S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105 (11): 2457-2464

Brenner, H., Tao, S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*, 2013; 49 (14): 3049-3054

Graser, A., Stieber, P., Nagel, D., Schafer, C., Horst, D., Becker, C.R., Nikolaou, K., Lottes, A., Geisbusch, S., Kramer, H., Wagner, A.C., Diepolder, H., Schirra, J., Roth, H.J., Seidel, D., Goke, B., Reiser, M.F., Kolligs, F.T. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut*, 2009; 58 (2): 241-248



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Hoepffner, N., Shastri, Y.M., Hanisch, E., Rosch, W., Mossner, J., Caspary, W.F., Stein, J. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23 (1): 145-154

Hundi, S., Häug, U., Brenner, H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*, 2009; 150 162-169

Park, D.I., Ryu, S., Kim, Y.H., Lee, S.H., Lee, C.K., Eun, C.S., Han, D.S. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105 (9): 2017-2025

## C-1.6.10 Schriftliche Stellungnahme der R-Biopharm



**Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):  
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem  
gFOBT-basierten Darmkrebscreening**

R-Biopharm AG	
21.10.2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Seite 1, „Die Erfüllung der in Satz 3 genannten Kriterien ...“ Bezug zu Satz 3 muss klar genannt werden	Die aktuell vorliegende Formulierung ermöglicht keinen Bezug auf den oben genannten Text. Auch ist nicht klar, ob die Forderung nach Studien sich auf den Text hinter dem ersten Spiegelstrich (geforderte Sensitivitäten und Spezifitäten) oder (auch) auf den Text hinter dem 3. Spiegelstrich (Stabilisierung der Probe über mindestens 3 Tage bei RT) bezieht.
Position 1(2) („Der Test auf occultes Blut (...) fordert, wird hingewiesen.“) streichen und dafür Position 2(2) („Der Test auf occultes Blut (...) eingesetzten Test beteiligen.“) zur Anwendung bringen.	Die Teilnahme an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß der Richtlinie eingesetzten Test ist wichtig, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus verschiedenen Laboren sowie eine gleichbleibende Qualität des Screeningprogramms zu gewährleisten. Jedoch sollten nicht vom Organisator der Qualitätssicherungsmaßnahme, sondern von einer unabhängigen, offiziellen Stelle (z.B. der Behörde, die das Darmkrebs-Screening organisiert) die Anforderungen an die Spezifikationen der Qualitätssicherungsmaßnahme festgelegt werden. Nur hierdurch wird eine möglichst objektive Bewertung der angewandten Systeme ermöglicht. Voraussetzung hierfür ist die Etablierung und Festlegung eines Hb-Standards sowie möglicherweise einer (nicht immuno-chemisch basierten) Referenzmethode.
Position 1 (3) streichen und dafür Position 2(3) zur Anwendung bringen. Hierbei sollte der Begriff „vollautomatisiertes Hochdurchsatzverfahren“ in den Begriff „automatisiertes Verfahren“ geändert werden.	Die automatisierte Analyse und Dokumentation gewährt ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit und somit Sicherheit der Ergebnisse, da Abweichungen, die auf menschlichen Interventionen beruhen, vermieden werden. Auch die 2012 von Kaser et al publizierte „European guideline for quality assurance in CRC screening and diagnosis“ sieht eine automatische Analyse als ideale Voraussetzung für ein Screening-Setting an. Die Begrifflichkeit „vollautomatisiertes Hochdurchsatzverfahren“ ist nicht definiert und sollte aus diesem Grund auch nicht verwendet werden. Stattdessen wird die Verwendung des Begriffes „automatisiertes Verfahren“ vorgeschlagen, das u.a. auch in der o.a. Europäischen Richtlinie verwendet wird. Hierunter sind all die Methoden zu betrachten, die die Abarbeitung einer hohen Anzahl an quantitativen immunologischen Teste unter Verwendung eines Instrumentes ermöglichen.



<b>R-Biopharm AG</b>	
<b>21.10.2015</b>	
<p>(6): die Ausgabe der Teste zur Darmkrebsfrüherkennung über Ärzte und Ärztinnen sowie die die Weiterleitung der retournierten Proben an ein Labor sollte von zentraler Stelle organisiert werden.</p>	<p>Im Entwurf ist dies der einzige Hinweis darauf, wie die Screening-Teilnehmer zur Teilnahme an der Darmkrebsvorsorge-Untersuchung angesprochen werden sollen.</p> <p>Entsprechend der Europäischen Leitlinie (von Kaser et al, 2012) wird die gezielte persönliche Einladung des Berechtigten als unverzichtbar angesehen. Die Verantwortlichkeit für diese Ansprache sollte jedoch nicht an die Ärztinnen und Ärzte der verschiedenen Fachgruppen delegiert werden, sondern das iFOBT-basierte Darmkrebscreening sollte ebenso, wie es in Holland bereits durchgeführt wird, auch in Deutschland zentral organisiert sein (z.B. durch das Bundesministerium für Gesundheit) – von der Einladung bis hin zur Auswertung und Monitoring. Nur auf diese Weise kann gewährleistet werden, dass alle Berechtigten adressiert werden und auch die Qualität und Standardisierung des Verfahrens verfolgt und überprüft werden kann.</p>
<p>(7): Das hier geforderte Vorgehen (Abgabe der Stuhlprobe durch den Patienten beim Arzt spätestens am Tag nach der Probennahme sowie Probennahme so planen, dass nach Abgabe beim Arzt noch mdst. 2 Werktage für Weitergabe und Untersuchung zur Verfügung stehen) wird die Teilnehmeraten deutlich reduzieren. Eine direkte Versendung der Stuhlprobe nach der Entnahme an das Labor selbst wird zu höheren Teilnehmeraten führen. Hierfür müsste die geforderte Stabilität der Stuhlprobe im Entnahmepuffer entweder erhöht oder die Stuhlprobe in nativer Form gekühlt / gefroren versendet werden.</p>	<p>Die geforderte Modalität bei der Stuhlprobennahme beim Patienten sowie Weitergabe an den Arzt und dessen Weiterleitung ans Labor wird zu einer deutlichen Verringerung der Teilnehmerrate führen. Dieses Vorgehen bedeutet in der Praxis, dass der Patient nur Sonntags und Montags (maximal Dienstags) seine Stuhlprobe entnehmen kann und sie nur bis Dienstags, maximal Mittwochs beim weitersendenden Arzt abgeben kann. Bei einer Versendung durch den Arzt ans Labor an einem Mittwoch ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Probe im Labor am Freitag im Laufe des Tages eintrifft und nicht mehr tagesaktuell analysiert werden kann. Diese Probe könnte dann ggfs. erst am Montag analysiert werden.</p> <p>Bei einer solchen Situation wäre ein Probenpuffer, der eine Stabilisierung der Probe von mindestens 3 Tagen gewährleisten soll, nicht adäquat.</p> <p>Entweder müsste der Probenpuffer die Probe über einen längeren Zeitraum bei RT stabilisieren, oder die Probe müsste z.B. in nativer Form gefroren oder gekühlt beim Patienten verwahrt und ebenso sowohl an den Arzt als auch an das Labor transportiert werden.</p> <p>Eine direkte Rücksendung der Stuhlprobe durch den Patienten direkt an das Labor – analog dem Vorgehen z.B. in Holland durch einen vorfrankierten Rücksendeumschlag – könnte das oben geschilderte Problem ebenfalls vermeiden und wird sicherlich zu einer höheren Compliance führen.</p>

## C-1.6.11 Schriftliche Stellungnahme der ScheBo Biotech AG

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):

Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening

ScheBo Biotech AG Netanyastr. 3 35394 Gießen	
23.10.2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Vorab:	Wir bitten ausdrücklich um die Gelegenheit einer mündlichen Stellungnahme vor dem G-BA.
Zu 2.1 Tragende Gründe: Einseitige Auswahl, keine alternativen Testmethoden zum Darmkrebscreening	Es ist nicht nachvollziehbar, warum nur iFOBT-basierte Tests zum Darmkrebscreening in der Bewertung des G-BA berücksichtigt werden sollen und andere Methoden bisher keine Berücksichtigung finden.  Sämtliche Tests, welche die im Beschlussentwurf unter I.2.(1) genannten Kriterien erfüllen wie Sensitivität, Spezifität, Stuhlprobenentnahmesystem, stabilisierte Stuhlprobe sowie eine Veröffentlichung zum jeweiligen Test, die darlegt, dass der Test die Kriterien erfüllt, sollten zum Früherkennungsprogramm zugelassen werden. Da sich die Höhe der Sensitivität und Spezifität nach dem sogenannten Goldstandard Endoskopie richtet, ist es unerheblich, welche Testmethode oder welchen Analyten man bestimmt.
Zu Beschlussentwurf: Keine belastbare wissenschaftliche Datenbasis für iFOBT Bewertung. Beauftragung IQWiG zur Nutzenbewertung	Die angeführten Studien und hier insbesondere das MDS-Gutachten liefern keine solide und überzeugende Datenbasis unter dem Gesichtspunkt einer evidenzbasierten Nutzenbewertung, wie sie allgemein üblich ist. Die zentrale Argumentation im MDS-Gutachten unter 5.3 mit der Anführung einer indirekten Nutzenbewertung über den Vergleich von Testgüte mit einem Verweis auf Lord et al. (87) hält einer Prüfung nicht stand. Zugleich werden die Inhalte im Sinne der Sache uminterpretiert. Lord spricht eben nicht davon, dass für Tests, die vorgeben das Gleiche zu messen – wie scheinbar gFOBT und iFOBT hier occultes Blut – ein Vergleich der Testgüte für einen indirekten Nutzenbeweis ausreichend seien, sondern vielmehr davon, dass alle neuen Tests im Vergleich zum alten zu berücksichtigen sind, welche strukturell dieselben Patienten, hier Darmkrebs und fortgeschrittene Adenome, erkennen. Die Struktur dieser erfassten bzw. nicht-erfassten Patienten ergibt sich aus dem Endoskopie-Ergebnis. Sofern der G-BA die im Beschlussentwurf festgelegten Kriterien zu Sensitivität und Spezifität umsetzt, sollte jeder Test bzw. Testmethode eingesetzt werden können, der diese Kriterien erfüllt. Auch ist anzumerken, dass die Publikation Lord et al. bis zum heutigen Tag keinerlei Berücksichtigung im Rahmen einer Nutzenbewertung gefunden hat und in der Literatur umstritten ist. Kritiker werfen dieser

<b>ScheBo Biotech AG</b> <b>Netanyastr. 3</b> <b>35394 Gießen</b>	
<b>23.10.2015</b>	
	<p>Veröffentlichung sogar vor, dass dieser Ansatz lediglich philosophisch ist und auf keinen Fall eine Nutzenbewertung mit patientenrelevanten Endpunkten ersetzen könne, wie dies in der evidenzbasierten Medizin im Rahmen einer Nutzenbewertung allgemein üblich ist.</p> <p>Es sollte das IQWiG mit der Prüfung der Nutzenbewertung beauftragt werden.</p>
<p>Zu Beschlussentwurf: Sensitivität für kolorektale Karzinome oder fortgeschrittene Adenome mindestens 25% nicht besser als gFOB</p>	<p>Es ist vollkommen unklar, wie sich bei der Sensitivität die Höhe von 25% begründet. Damit wäre der iFOB nicht besser als der gFOB. Gleichzeitig würde dies bedeuten, dass bis zu 75% der Patienten übersehen werden. Dies ist für ein Screeningprogramm inakzeptabel.</p>
<p>Zu Beschlussentwurf, MDS Gutachten, Tragende Gründe und Zusammenfassende Dokumentation: Studienlage nicht ausreichend und mit methodischen Mängeln sowie nicht evidenzbasiert</p>	<p>Die in der zusammenfassenden Dokumentation in Tabelle 7 genannten relevanten Studienergebnisse sind nahezu alle nicht zu verwerten. Die Gründe hierzu im Einzelnen: Der gFOB wurde in diesen Studien nur mit 1 Stuhlprobe mit einem iFOB verglichen. Der gFOB muss aber nach Herstellervorgabe mit den Stuhlproben von 3 unterschiedlichen Tagen durchgeführt werden und dies wird auch in dem derzeitigen Krebsfrüherkennungsprogramm so praktiziert. Bereits Liebermann et al. konnten zeigen, dass bei einer Dreifachtestung mit dem gFOB bis zu 3,5-fach mehr Patienten identifiziert werden können als im Vergleich zu einer Einfachtestung. Damit würden iFOB und gFOB zu gleichen Ergebnissen führen. Ebenso erfolgten diese Studien nicht unter Routinebedingungen. Die Proben wurden eingeforen.</p>
<p>Zu MDS-Gutachten: Schwammige Formulierung der zentralen Annahme im Gutachten und mangelnde evidenzbasierte Studienbasis</p>	<p>Die tragenden Gründe des G-BA beziehen sich vornehmlich auf die Ergebnisse des MDS-Gutachtens. Dieses Gutachten steht mit seinen Annahmen bereits per se im Widerspruch zu den eigenen formulierten Forderungen des MDS, wie es dieser beispielsweise im hauseigenen IGeL-Monitor formuliert. Hier werden ausschließlich direkte nutzenbasierte randomisierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten gefordert. Von einem indirekten Nutzenbeweis über eine Testgüte war bisher nie die Rede.</p> <p>Das MDS-Gutachten bezieht sich mit seiner zentralen Aussage unter Punkt 5.3 Seite 18 und 19 auf Lord et al. und formuliert die überwiegende Zahl seiner Aussagen im Konjunktiv (mangels belegbarer Studienergebnisse zu diesen Aussagen) und vollzieht ebenso eine Umkehr der Beweislast hinsichtlich zukünftiger Studien, die erst einmal das Gegenteil des Behaupteten beweisen müssten.</p>

ScheBo Biotech AG  
Netanyastr. 3  
35394 Gießen

23.10.2015

Als Beispiel hierzu:

Zitat: " Zum Vergleich des gFOBT mit dem iFOBT scheinen die von Lord definierten Voraussetzungen gegeben zu sein. Beide Tests messen denselben Parameter, okkultes Blut im Stuhl, weshalb davon auszugehen ist, dass die beiden Tests **prinzipiell** die gleichen Patienten als auffällig klassifizieren, die dann auch im selben Maße von einer Abklärungskoloskopie und ggf. einer anschließenden weiterführenden Behandlung profitieren. **Derzeit liegen keinerlei Anhaltspunkte vor, die nahelegen, dass diese Annahme unzutreffend sein könnte.**" Eine Beweisführung findet nicht statt. Selbst wenn diese erfolgen sollte, warum sollte der iFOB überlegen sein, wenn beide dasselbe messen. Auch findet mit dieser Annahme mit Bezug auf Lord et al. eine Fehlinterpretation statt, wie bereits geschrieben, die sich angeblich nur auf vergleichbare Labor-Parameter beziehen soll. Dies ist von Lord et al. aber auf keinen Fall gemeint gewesen. Die Autoren sprechen von alten und von neuen Tests, welcher Analyt nun dort gemessen wird, ist zunächst prinzipiell nicht relevant.

Im Weiteren findet man im MDS-Gutachten auf S. 19.: "Im Fall des Vergleichs der gFOBT mit den iFOBT kann also nach Einschätzung der Autoren des vorliegenden Gutachtens aus Aussagen zur Testgüte (iFOBT vs gFOBT) bei **geeigneter Datenlage** auf Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen geschlossen werden. ... Auf Grund dieser Überlegungen wurde die Entscheidung getroffen, sowohl randomisierte kontrollierte Studien, die ein iFOBT-basiertes Screening mit einem gFOBT-basierten Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen („Nutzen-Studien“), als auch Studien, die die Testgüte eines bzw. mehrerer gFOBTs mit der eines bzw. mehrerer iFOBTs vergleichen („Testgüte-Studien“), in das Gutachten einzuschließen."

Auf Seite 29 des Gutachtens ist ferner zu entnehmen, dass diese Auswahl zu „Nutzen-Studie“ und „Testgüte-Studie“ auf lediglich Studien zur Testgüte beschränkt werden, da „Nutzen-Studien“, wie sie allgemein hin und auch vom MDS verlangt werden, offenbar zum Vergleich zwischen gFOB und iFOB nicht existieren. Auf Seite 29 des Gutachtens heißt es. Zitat: "Es konnte keine Studie identifiziert werden, die den Nutzen eines iFOBT-basierten Screenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Screening im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersucht und die in Tabelle 1 genannten Einschlusskriterien erfüllt. Zur Testgüte konnten 7 Publikationen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllen. Diese Publikationen beziehen sich auf insgesamt 5 Studien.

Zwar wurden mehrere randomisierte Studien zum Vergleich

<p>ScheBo Biotech AG  Netanyastr. 3  35394 Gießen</p>	
<p>23.10.2015</p>	
	<p>eines iFOBT-basierten Screenings mit einem gFOBT-basierten Screening identifiziert (van Rossum et al. 2008 [151], Hol et al. 2009 [58] bzw. Hol et al. 2010 [57], Hughes et al. 2005 [59], Levi et al. 2011 [80], Birkenfeld et al. 2011 [10], Hoffman et al. 2010 [56], Federici et al. 2005 [32], Cole et al. 2003 [26]), jedoch betrachteten sie keine patientenrelevanten Endpunkte (Nutzen- und Schadenendpunkte) und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich des Nutzens und Schadens (diese Studien hatten vielmehr das Ziel, iFOBT- und gFOBT-basiertes Screening hinsichtlich der Teilnehmerate zu vergleichen), oder führten keine Verifikation aller Stuhltest-Befunde, sondern nur eine Verifikation der positiven iFOBT- bzw. gFOBT-Befunde, durch und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte."</p> <p>Zu den immerhin letzten 7 noch verbliebenen Testgüteveröffentlichungen zu 5 Studien, wobei anzumerken ist, dass 4 Studien sogar noch demselben Patientenkollektiv angehörten und mit den bereits beschrieben besagten methodischen Mängeln 1 Stuhlprobe anstelle von 3 für den gFOB und dem Einfrieren der Proben sich konfrontiert sehen, kommt der MDS zum Schluss. Zitat: "Die 5 Studien bzw. 7 Publikationen sind mit ihren wesentlichen Charakteristika in Tabelle 5 dargestellt. Dabei wurde eine publikationsbezogene Darstellungsweise gewählt, d.h. die BliTz-Studie wird, den 3 Publikationen folgend, wie 3 separate Studien dargestellt. Der Grund hierfür ist, dass in die primäre Analyse des Gutachtens zu einem spezifischen iFOBT (mit einem spezifischen Cut-off bei quantitativen Tests) immer nur die Daten <i>einer</i> der 3 Publikationen eingehen:</p> <p>Die in der Publikation Brenner (2013) untersuchten iFOBTs werden mit den dort verwendeten Cut-offs in keiner der anderen beiden Publikationen untersucht.</p> <p>Die in der Publikation von Hundt (2009) untersuchten iFOBTs werden auch in der Publikation von Brenner (2010) untersucht, bei Brenner sind allerdings – im Unterschied zu Hundt – keine Ergebnisse der Testgüte bezogen auf die im vorliegenden Gutachten adressierte Zielerkrankung (vgl. Abschnitt 5.2) verfügbar. In die primäre Analyse des Gutachtens gehen also zu den bei Hundt untersuchten iFOBTs nur diejenigen Ergebnisse der BliTz-Studie ein, die in Hundt veröffentlicht sind.</p> <p>In der Publikation Brenner (2010) wurde neben den bei Hundt (2009) untersuchten qualitativen iFOBTs auch ein quantitativer iFOBT evaluiert, der mit dem dort gewählten Cut-off in keiner der anderen beiden Publikationen untersucht wurde. Insbesondere deshalb wurde die Publikation eingeschlossen und separat dargestellt."</p>

<p>ScheBo Biotech AG  Netanyastr. 3  35394 Gießen</p>	
<p>23.10.2015</p>	
	<p>Damit verbleibt aus der Darstellung und Würdigung der Ergebnisse keine einzige verwertbare deutsche Studie mehr, die sich mit den derzeit in Deutschland eingesetzten Tests wissenschaftlich befasst.</p> <p>Auch die Aussagen zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus Ergebnissen zur Testgüte, wie man sie im MDS-Gutachten unter Punkt 5.4, S. 20-27 findet, ist als fraglich einzuschätzen. Zitat S. 22: "Um die Verbindung zwischen der Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten herstellen zu können, muss zunächst geklärt werden, welche Konsequenzen den Patienten aus richtig-negativen, falsch-negativen, richtig-positiven und falsch-positiven Befunden entstehen:  Den nachfolgenden Überlegungen liegt diese Annahme zugrunde:</p> <p>Eine vergleichbare Sensitivität von iFOBT und gFOBT rührt daher, dass iFOBT und gFOBT (annähernd) dieselben „Kranken“ identifizieren, d.h. es liegt (fast) 100%-ige Konkordanz bei der Identifizierung der Kranken vor.</p> <p>□ Eine höhere Sensitivität des iFOBT im Vergleich zum gFOBT rührt daher, dass der iFOBT (annähernd) alle „Kranken“, die vom gFOBT entdeckt werden, sowie zusätzlich noch weitere Kranke identifiziert, d.h. es liegt hohe Konkordanz bei der Identifizierung der Kranken vor.</p> <p>Das <u>Zutreffen dieser Annahme</u> wird <u>idealerweise</u> durch entsprechende Daten aus vergleichenden Testgüte-Studien untermauert.</p> <p><u>Sollten entsprechende Daten</u> zur Häufigkeit konkordanter iFOBT- und gFOBT-Befunde bei den „Kranken“ <u>nicht vorliegen</u>, so ist zu beachten, dass im vorliegenden Gutachten von der in Abschnitt 5.3 erläuterten Annahme <u>ausgegangen wird</u>:"</p> <p>Die Bewertung derartiger Aussagen erübrigt sich u.E.</p>
<p>Zu Europäische Leitlinie:  Ebenso fehlende evidenzbasierte „Nutzen-Studien“ im Vergleich gFOB zu iFOB</p>	<p>Die Europäische Leitlinie verweist auf lediglich 1 einzige existierende „Nutzen-Studie“ im Vergleich gFOB zu iFOB und zwar die von van Rossum et al, 2008 . Zitat: "Unlike gFOBT, the utility of immunochemical faecal occult blood tests (iFOBTs) has only been demonstrated in one randomised controlled trial (van Rossum et al. 2008)..." Auch auf diese Studie kann nicht Bezug genommen werden. Dies aus zwei Gründen: 1) Es wurden bei beiden Tests nur die Test-Positiven untersucht. Damit ist eine Berechnung von Sensitivität und Spezifität nicht mehr möglich. 2) Die in der Arbeit von van Rossum et al. 2008 verwendeten</p>

<p><b>ScheBo Biotech AG</b>  <b>Netanyastr. 3</b>  <b>35394 Gießen</b></p>	
<p><b>23.10.2015</b></p>	
	<p>Tests werden nur im Ausland eingesetzt. Mit der Versorgungspraxis in Deutschland hat dies nichts zu tun.</p> <p>Ferner schließt das MDS-Gutachten ja sogar selbst, wie bereits oben erwähnt, die Studie von van Rossum et al. 2008 und auch weitere als unbrauchbar aus. Zur Studie von van Rossum und weiteren führt das Gutachten aus: "... jedoch betrachteten sie [gemeint sind die Studien] keine patientenrelevanten Endpunkte (Nutzen- und Schadenendpunkte) und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich des Nutzens und Schadens (diese Studien hatten vielmehr das Ziel, iFOBT- und gFOBT-basiertes Screening hinsichtlich der Teilnehmerate zu vergleichen), oder führten keine Verifikation aller Stuhltest-Befunde, sondern nur eine Verifikation der positiven iFOBT- bzw. gFOBT-Befunde, durch und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte."</p> <p>Damit sollte ebenso klar sein, dass auch der Europäischen Leitlinie keine evidenzbasierte Nutzen-Bewertung zum iFOB-Test mit patientenrelevanten Endpunkten zu Grunde liegt.</p>
Fazit:	<p>Da nach Auswertungen des G-BA kein evidenzbasierter Nutzenbeleg mit patientenrelevanten Endpunkten (Nutzen- und Schadenendpunkte) für einen Vergleich von iFOBT und gFOBT vorliegen, sollte das IQWiG mit einer weitergehenden Prüfung beauftragt werden.</p> <p>Daher die Forderung an den G-BA:  Beauftragung des IQWiG zur Prüfung evidenzbasierter Nutzenbewertung mit patientenrelevanten Endpunkten von iFOB-Tests.</p> <p>Sollte der G-BA auf eine evidenzbasierte Nutzenbewertung im Vorfeld verzichten wollen, wonach es in dem derzeitigen Beschlussentwurf aussieht, und ein pragmatischer Weg gefunden werden, sollten sämtliche Tests und damit auch andere Testmethoden, welche die im Beschlussentwurf festgelegten Kriterien wie Sensitivität und Spezifität etc. erfüllen, in das KFE-Programm aufgenommen werden. Diese Vorgehensweise sollte über ein Optionsmodell realisiert werden. Der G-BA sollte sich dabei an den Eckpunkten des Optionsmodells Zervix-Screening orientieren.</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung und der Überprüfung des Outcomes sollten den Endoskopie-Ergebnissen die Ergebnisse der jeweiligen Tests und Hersteller zugeordnet werden.</p>

<b>ScheBo Biotech AG</b> Netanyastr. 3 35394 Gießen	
<b>23.10.2015</b>	
	<p>Im Nachgang zu den Studienauswertungen für das Darmkrebs-screening wird man die Testmethoden oder Tests identifizieren können, die einen eindeutigen Nutznachweis erbringen, wobei zu Beginn zur Teilnahme am KFE-Programm von jedem Test bzw. Testmethode die im Beschlussentwurf aufgeführten Kriterien zu erfüllen sind.</p> <p>Die Voraussetzungen zur Umsetzung eines Optionsmodells im Rahmen des Darmkrebscreenings liegen in dem vom G-BA geplanten Beschlussentwurf. Problemlos wäre im Beschlussentwurf lediglich der Kreis um weitere alternative Testmethoden bzw. Tests zu erweitern.</p> <p>Wie bereits eingangs erwähnt, bitten wir ausdrücklich um die Gelegenheit einer mündlichen Stellungnahme vor dem G-BA.</p>

## C-1.6.12 Schriftliche Stellungnahme des Verbands der Diagnostica Industrie e.V.



**Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL):**

**Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening**

<b>Verband der Diagnostica Industrie e.V.</b> Neustädtische Kirchstr. 8 10117 Berlin	
26.10.2015	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Zu 2.1 der Tragenden Gründe:</b> Berücksichtigung von alternativen Testmethoden im Rahmen des Darmkrebsscreenings	<p>Der VDPGH möchte wiederholt darauf hinweisen, dass neben dem für das Darmkrebsscreening bewerteten iFOBT weitere labordiagnostische Testmethoden im deutschen Markt zur Verfügung stehen. Es fehlen aus Sicht des VDPGH belastbare Gründe, warum weiterhin nur iFOBT-basierende Darmkrebsscreenings in die Bewertung des G-BA eingeflossen sind und die Studienlage anderer Methoden außen vor gelassen wurde. Die in den Tragenden Gründen unter 2.1 aufgeführte Überlegung, dass „davon ausgegangen wird, dass der belegte Nutzen des gFOBT hinsichtlich der Senkung der Inzidenz und der Mortalität des kolorektalen Karzinoms auf den iFOBT übertragen werden kann und die Ergebnisse ...somit als einen Hinweis...gewertet werden können“, kann auch auf weitere Testmethoden übertragen werden. Bei einer Ausweitung der im Screening zu verwendenden Testmethoden wären insbesondere enzymatische Stuhltests sowie Bluttests aufzuführen.</p> <p>Eine Einschränkung der Methoden vorab kann auch dazu führen, dass veraltete Methoden, zu lange als angeblicher „medizinischer Standard“ festgeschrieben werden. Mit Definition der Anforderungen an die Spezifität und Sensitivität hat der G-BA die Qualitätskriterien vorgegeben, die einen einheitlichen Qualitätsstandard garantieren. Die summarische Qualität des Labortests bei der Erkennung von Darmkrebs und seiner Vorstufen sollten das entscheidende Kriterium darstellen, nicht die angewendete Methode.</p> <p>Auf diese Weise ist eine dauerhafte, bestmögliche Versorgung der Patienten zu gewährleisten.</p> <p>Auch in dem vorgesehenen Qualitätsbericht kann die Differenzierung nach Testmethoden eingefügt werden, da die Ärzte auch verpflichtet werden, die unterschiedlich verwendeten iFOBT aufzulisten.</p>



<b>Verband der Diagnostica Industrie e.V.</b> <b>Neustädtische Kirchstr. 8</b> <b>10117 Berlin</b>	
<b>26.10.2015</b>	
<b>Zu 2.1 der Tragenden Gründen:</b> Verwendung von Begrifflichkeiten aus dem Bereich der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGBV	<p>In den Tragenden Gründen, hier: Eckpunkte der Entscheidung, ist unter 2.1. folgender Passus zu finden: „Für 11 iFOBT konnte aufgrund der besseren Testgüte ein <i>Hinweis</i> auf einen <i>Zusatznutzen</i> eines iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem gFOBT basierten Screening festgestellt werden.“</p> <p>Der VdGH möchte anmerken, dass sowohl der Begriff des „Zusatznutzens“ als auch des „Hinweises“ irreführend gewählt sind. Beide Begriffe sind den gesetzlichen Regelungen des §§ 35a Abs. 1 Nr.3 SGB V bzw. dem allgemeinen Methodenpapier des IQWiG Version 4.2. Abschnitt 3.1.4 entnommen.</p> <p>Die Prüfung eines „Zusatznutzens“ ist hierbei vom Gesetzgeber alleine für die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vorgesehen. Ein IVD Test liefert hingegen diagnostische Informationen und kann keinen Zusatznutzen i.S.d. Arzneimittelbewertung nach § 35a SGB V nachweisen.</p> <p>Weiterhin sprechen auch die entsprechenden Paragraphen im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA für die Bewertung von medizinischen Methoden vom Nachweis eines Nutzens und nie von einem Zusatznutzen der zu prüfenden Methode.</p> <p>Der Begriff des „Hinweises“ im Zusammenhang mit einem Nutznachweis ist in den entsprechenden Paragraphen im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des GBA nicht zu finden.</p> <p>Die Entscheidung wurde daher auf der Feststellung von Bewertungsmaßstäben getroffen, die für die Bewertung von Arzneimitteln eingeführt worden sind und für die Bewertung von In Vitro Diagnostika nicht vorgesehen sind.</p>
<b>Zu 2.2.1.2 der Tragenden Gründe:</b> Ausschluss von unit-use Reagenzien (POCT)  Vorschlag zu §39 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: (1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen oder qualitativen Labortest	<p>Der Ausschluss von Point-of-Care Tests aus dem Screening ist mit den vorgelegten Argumenten nicht zu begründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- POCT Tests können den voreingestellten Cut-off dahingehend ändern, dass die G-BA Spezifikationen erfüllt werden. Sie sind damit in dieser Hinsicht gegenüber anderen Tests ebenbürtig.</li> <li>- Richtig ist, dass die RiLi BÄK eine Ausnahme der Ringversuchspflicht für unit-use Reagenzien vorsieht. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Ringversuche schlicht auf POCT (-Geräte) nicht anwendbar sind. Die POCT (-Geräte) besitzen jedoch alle sog. „Onboards“, d.h. integrierte Kontrollen, mit denen die Qualität</li> </ul>



<b>Verband der Diagnostica Industrie e.V.</b> <b>Neustädtische Kirchstr. 8</b> <b>10117 Berlin</b>	
<b>26.10.2015</b>	
untersucht. Hierfür dürfen nur Tests verwendet werden, die folgende Kriterien erfüllen: [...]	kontinuierlich überwacht wird. POC-Tests sind daher qualitativ gleichwertig über eine interne Qualitätssicherung abgesichert. - Für die gleichberechtigte Anwendung von POC-Tests im Screening spricht auch die Tatsache, dass diese vom Hausarzt und hausärztlich tätigen Internisten in der eigenen Praxis eingesetzt werden können. Da der G-BA ausdrücklich erwähnt, dass die Steigerung der Teilnehmerrate bei Männern nur dadurch möglich ist, wenn Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten eingebunden werden, muss diesen die Möglichkeit der Testdurchführung in den eigenen Praxisräumen eingeräumt werden. Auch fällt kein weiterer Arztbesuch zur Abgabe der Probe an, was die Teilnahmebereitschaft zusätzlich erhöhen könnte. Gleiches gilt für die sofortige Kommunikation des Testergebnisses, was psychosoziale Belastungen minimieren könnte.
<b>Zu 2.2.3 der Tragenden Gründe:</b> ISO 15189 Akkreditierung	Sollte der G-BA die Durchführung des Screenings alleine durch ISO 15189-akkreditierte Labore zulassen, erfolgt hierdurch eine Zwangsakkreditierung durch die Hintertür. Die alleinige Durchführung des Screenings durch ISO-akkreditierte-Labore lehnt der VDGH aus den folgenden Gründen ab: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mit Hinweis auf die bestehende RiLi BÄK, deren verpflichtende Anwendung über § 4a Medizinbetrieberverordnung für alle medizinischen Labore gilt, hat Deutschland im Konsens mit allen betroffenen Stakeholdern auf eine verpflichtende Akkreditierung verzichtet. Da man ein alternatives Qualitätsinstrument mit allen beteiligten Stakeholdern aufgebaut hat, besteht nicht die Notwendigkeit für eine Akkreditierungsverpflichtung aus Qualitätsgründen.</li> <li>- Ein wichtiges Kriterium für die Einführung der RiLi BÄK war zudem dem Erhalt einer flächendeckenden labormedizinischen Versorgung geschuldet. Kleinere Labore können den bürokratischen Aufwand einer Akkreditierung vielfach nicht schultern.</li> <li>- Das Beispiel Frankreich zeigt, wie eine Zwangsakkreditierung binnen kurzer Zeit die Laborlandschaft zugunsten großer Laborbetreiber verändert.</li> <li>- Als Mitglied des Beirates der RiLi BÄK sind uns keine Gründe bekannt, die annehmen lassen, dass die Anwendung der RiLi BÄK im Vergleich zur ISO 15189 zu einer schlechteren Qualität bei der Durchführung labormedizinischer Leistungen führt. Eine Begründung</li> </ul>



<b>Verband der Diagnostica Industrie e.V.</b> <b>Neustädtische Kirchstr. 8</b> <b>10117 Berlin</b>	
<b>26.10.2015</b>	
	<p>für die Einschränkung auf die ISO-akkreditierten Labore findet sich weder in den Tragenden Gründen noch in der Zusammenfassenden Dokumentation.</p> <p>Die Anwendung der RiLi BÄK wird schon heute über § 25 Abs. 7 des Bundesmantelvertrags in der vertragsärztlichen Versorgung garantiert. Nunmehr für bestimmte Laborleistungen eine ISO-Akkreditierung als Durchführungs- und Abrechnungsvoraussetzung einzuführen, steht im Widerspruch zu der gesetzlichen Regelung.</p> <p>Der G-BA rechnet mit einer Testanzahl von ca. 4 Millionen. Die zur Verfügung stehenden Labore für die Testararbeitung sollten auch aus diesem Grund nicht künstlich durch eine Akkreditierung minimiert werden.</p>
<b>Zu 6. Fazit:</b> Anmerkung zum Fazit	Die Formulierung unter „...das der Schnelltest auf occultes Blut mit quantitativen iFOBTs durchgeführt wird...“ ist in sich widersprüchlich und sollte sprachlich angepasst werden.
<b>Fazit des VDGH</b>	<p>Der VDGH unterstützt nachdrücklich die Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, um das Darmkrebsscreening qualitativ zu verbessern. Jedoch haben wir, wie dargestellt, Zweifel bezüglich der <u>alleinigen</u> Anwendung des iFOBT im neu aufgestellten Screening, da eine Vielzahl an Testmethoden zur Verfügung stehen, die die gleichen – vom G-BA aufgestellten – Kriterien erfüllen können und damit qualitativ gleichwertig sind.</p> <p>Erwägenswert erscheint, auch bei der Neuausrichtung des Darmkrebsscreenings zunächst ein Optionsmodell anzubieten und dieses dann nach einer zu definierenden Frist auszuwerten. Hierbei könnte sich der G-BA an den Eckpunkten des Zervix-Screenings ausrichten, die ein solches Optionsmodell vorsehen, um einen eindeutigen Nutznachweis zu erhalten und nicht schon im Vorfeld Testmethoden auszuschließen. Die Voraussetzungen für ein Optionsmodell lägen durch die vom G-BA geplante Dokumentation vor.</p>



**Anlage 1 zur VDGH Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) zu dem Punkt 2.2.1.2 der Tragenden Gründe:**

<b>Anlage 1 zur VDGH Stellungnahme: Beispiel zu qualitativen Testmethoden, die die vorgeschlagenen Anforderungen an Spezifität/ Sensitivität erfüllen</b>	
<b>26.10.2015</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Ergänzung zu den Ausführungen zu 2.2.1.2 der Tragenden Gründen/ Vorschlag zu Änderung in §39 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie:</p> <p>(1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen <b>oder qualitativen</b> Labortest untersucht. Hierfür dürfen nur Tests verwendet werden, die folgende Kriterien erfüllen: [...]</p>	<p>Eine Beschränkung der eingesetzten Testverfahren auf eine quantitative Methode in Verbindung mit einem Hochdurchsatzverfahren und dem damit einhergehenden Ausschluss qualitativer Tests ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Stellvertretend für die verschiedenen qualitativen Testmethoden fügen wir zwei POCT Beispiele eines VDGH Mitgliedunternehmens bei, die – wie eine Vielzahl der auf dem Markt verfügbaren qualitativen Testmethoden – die geforderten Spezifikationen in Relation zum Goldstandard (Koloskopie) bereits erfüllen:</p> <p><b>Beispiel 1</b> – Testgüte im Vergleich zur Koloskopie:  a. Relative Sensitivität von 68%  b. Relative Spezifität von 99%<sup>1</sup></p> <p><b>Beispiel 2</b> - Testgüte im Vergleich zur Koloskopie:  a. Relative Sensitivität von 55.01 – 72.7 %  b. Relative Spezifität von 93.55 - 100%<sup>2</sup></p> <p>Zum Nachweis sind die technischen Dokumentationen der Beispiele als Anlagen 1a + b beigefügt.</p> <p>Weitere Beispiele qualitativer Testmethoden, die die Anforderungen erfüllen, können beim VDGH angefordert werden.</p>

<sup>1</sup> Anlage 1a - Technische Dokumentation zu Beispiel 1, siehe , S. 11.

<sup>2</sup> Anlage 1b - Nachweis der Spezifikationen zu Beispiel 2.

Anlage 1a zur VDPH Stellungnahme

# Technische Dokumentation



**Information for:**

**gabControl Fecal Occult Blood**

**M04 K 11**

(informations transfered from original)

**CONFIDENTIAL**

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

# Technische Dokumentation



## Table of Contents

1	General Description .....	4
1.1	Background .....	4
1.2	Epidemiology of Colorectal Cancer (CRC) .....	5
2	Diagnostic Methods of Occult Blood .....	5
2.1	Detecting Occult Blood as Screening Test .....	5
2.2	Benefits of iFOBT as Screen Test .....	6
2.3	Confirmatory Test .....	6
3	Product Description: gabControl One Step iFOBT for the Diagnosis of Occult Blood .....	7
3.1	General Description of the Device, Intended Use and Operation of Device; .....	7
3.2	Product Package and Storages .....	7
3.3	Assay Principle of Operation .....	8
4	Comparison and Sensitivity Studies .....	8
4.1	Performance Evaluation Studies .....	8
4.2	Sensitivity .....	9
4.3	Relative Sensitivity and Specificity to the other leading iFOBT .....	10
4.4	Relative Sensitivity/Specificity to Colonoscopy (The Gold-Standard) .....	10
4.5	Absolute gabControl iFOBT Sensitivity to Hemoglobin .....	12
4.6	Specificity .....	12
4.7	Interference Studies .....	15
4.8	Conclusion: .....	16
5	Read Time Studies .....	17
6	Reproducibility Study .....	18
7	Production Details .....	19
7.1	All Materials; .....	19
7.1.1	Materials; .....	19
7.1.2	PVC; .....	19
7.1.3	Major Antibodies; .....	19
7.1.4	Buffer Solution Size 2 ml .....	19
7.1.5	Major Buffers; .....	19
7.2	Production Process: .....	19
7.3	LOT # assignment .....	20
7.4	Flow chart of the manufacturing process .....	21
7.5	Results of Stability studies .....	22
7.5.1	The Accelerating Stability Study; .....	22
7.5.2	Real Time Stability Study; .....	22
8	References .....	24
9	Version History .....	25

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Einzel Ausgabe:

# Technische Dokumentation



## List of Tables

Table 4-1: Relative Sensitivity/Specificity of the gabControl iFOBT test in comparison with InSure iFOBT test (n = 750).....	10
Table 4-2: Relative Sensitivity/Specificity of the FOBT with Gold-Standard Colonoscopy (n = 260) .....	11
Table 4-3: Absolute Sensitivity of gabControl iFOBT test to hemoglobin .....	12
Table 5-1: Read Time Study .....	17
Table 6-1: Reproducibility Study .....	18
Table 6-2: Reproducibility Study Based on Study Sites .....	18
Table 7-1: Accelerated Stability Study .....	22
Table 7-2: Real Time Stability Study (3 Lots) .....	23

## List of Figures

Figure 1-1: An x-ray study such as a barium enema can also identify the tumor or cancer. ....	4
Figure 7-1: Manufacturing Process Flow Chart .....	21

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

# Technische Dokumentation



## 1 General Description

### 1.1 Background

In 1997, there are approximately 131,200 new cases of colorectal cancer in the US, resulting in 54,900 deaths. Principal risk factors for colorectal cancer include a history of one of the familial polyposis syndromes, familial cancer syndromes, colorectal cancer in first-degree relatives, or a personal history of ulcerative colitis, adenomatous polyps, or endometrial, ovarian, or breast cancer. Colorectal Cancer (CRC) detected at an early stage can be successfully treated with surgery.

Malignancies and, to a lesser extent, polyps, bleed intermittently as the stool moves past them. Performing an annual fecal occult blood test (FOBT) is one of several recommended options for colorectal cancer screening in the average risk population beginning at age 50. Annual or biennial screening with guaiac-based FOBTs (gFOBT) has been shown in large, randomized trials to have a significant and beneficial effect on colorectal cancer incidence and mortality. However, while the specificity of these tests is generally high, sensitivity is poor. Complicated dietary restrictions prior to testing and sampling instructions may limit patient compliance. Newer, immunochemical FOBTs (iFOBT) are reported to have improved performance characteristics compared to guaiac tests, no dietary restrictions,



Figure 1-1: An x-ray study such as a barium enema can also identify the tumor or cancer.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

4/25

# Technische Dokumentation



## 1.2 Epidemiology of Colorectal Cancer (CRC)

Colorectal cancer (CRC) is common in the Western world and is rare in developing countries. A sharp increase is seen in Eastern Europe and Japan. ETIOLOGY: Molecular genetics has shown that accumulation of genetic changes is important in the development of colorectal cancer. Mutations in at least four to five genes are required for the formation of a malignant tumor. Environmental mutagenic factors may determine which susceptible individuals grow carcinomas. Environmental risk factors for colorectal cancer are found in a western diet, rich in fat, meat, and animal protein and low in fiber, fruit, and vegetables. The complex interrelations between food components make it difficult to define the precise role of specific food factors.

## 2 Diagnostic Methods of Occult Blood

Screening OB tests are used to look for disease in people who do not have any symptoms. In many cases, these tests can find colorectal cancers (CRC) at an early stage and greatly improve the chances of successful treatment. Screening tests can also help prevent some cancers by allowing doctors to find and remove polyps that might become cancer. There are several tests used for colorectal cancer (CRC).

### 2.1 Detecting Occult Blood as Screening Test.

Fecal Occult Blood Tests are used to detecting Occult Blood in fecal/stool. FOBTs have sufficient sensitivity to detect bleeding that is not visible in the stool.

There are three classes of FOBTs: guaiac-based tests, heme-porphyrin tests, and immunochemical tests.

1) In guaiac-based tests (gFOBT), the pseudoperoxidase activity of hemoglobin turns the guaiac compound blue in the presence of hydrogen peroxide. If certain substances are in the stool the results may be false positive. Patients usually are warned not to eat red meat or certain fruits and vegetables for 72 hours before testing. Use of aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be avoided for one week before testing. False-negative results may occur in patients taking vitamin C; patients should be advised not to take vitamin C in the week before testing. Patients are encouraged to eat foods high in fiber for one week before testing to cause more rapid stool transit.

2) The heme-porphyrin test, HemoQuant, measures hemoglobin-derived porphyrins, allowing quantitative measurement of hemoglobin in stool. Its use is limited because it has a higher rate of false-positive results, is expensive, and requires laboratory time. Unlike the guaiac-based tests, dietary peroxidases do not cause false-positive

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktform	Ersetzt Ausgabe:

5/25

# Technische Dokumentation



3) Immunochemical FOBTs (iFOBT), detect intact human hemoglobin. Gabmed's one step iFOBT test is based on immunochromatographic principle rather than the chemistry principle, offers a much higher level of sensitivity (50ng/ml). Stool sample is taken with the provided collection buffer, which makes it easier to use than the guaiac-based FOBT (gFOBT), and consumption of red meat or dietary peroxidases does not produce false-positive results.

## 2.2 Benefits of iFOBT as Screen Test

Three case-control studies of iFOBT screening and colorectal cancer incidence or death have been published by the same corresponding author in Japan. Nakajima et al. (2003) found that cases diagnosed with advanced colorectal cancer were significantly less likely than controls to have been screened within the previous 2 or 3 years. Similarly, Saito et al. (1995, 2000) found that cases of death from colorectal cancer were significantly less likely in those screened versus those not screened. Across studies, the risk reductions ranged from approximately 40 to 60%.

## 2.3 Confirmatory Test

When Occult Blood is detected or when the symptoms warrant, a confirmatory test need to be performed.

**Flexible sigmoidoscopy (flex-sig):** A sigmoidoscope is a slender, lighted tube about the thickness of a finger. It is placed into the lower part of the colon through the rectum. This allows the doctor to look at the inside of the rectum and part of the colon for cancer or polyps. Because the tube is only about 2 feet long, the doctor is only able to see about half of the colon.

**Colonoscopy:** A colonoscopy is a longer version of the sigmoidoscope. It allows the doctor to see the entire colon. If a polyp is found, it may be removed it. If anything else looks abnormal, a biopsy might be done. To do this, a small piece of tissue is taken out through the colonoscopy. The tissue is sent to the lab to see if cancer cells are present.

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

6/25

# Technische Dokumentation



## **3 Product Description: gabControl One Step iFOBT for the Diagnosis of Occult Blood**

### **3.1 General Description of the Device, Intended Use and Operation of Device;**

The gabControl One Step OB (Occult Blood) Test Kit is a simple one step immuno-chromatographic assay for the rapid, qualitative detection of human occult blood in feces. (iFOBT)

The gabControl One Step OB Test Kit (iFOBT) is designed to detect lower levels of fecal occult blood than standard guaiac tests. The basis of the test is an immuno-chromatographic sandwich capture method which yields results that appear more specific to human occult blood and are easier to interpret than those of guaiac-based devices. In addition, unlike guaiac assays, the accuracy of the One Step OB test is not affected by interfering substances and does not depend on the status of the patient at the time the specimen is taken.

The One Step OB Occult Blood Test employs a unique combination of monoclonal and polyclonal antibodies to selectively identify occult blood in feces with a high degree of sensitivity. Elevated levels of human occult blood as low as 50 ng/ml can be detected.

The "Control Line" is used for procedural control. Goat anti-mouse antibody is used for "Control Line" coating. When the gold conjugate reagent flows to the "Control Line" area, the goat anti-mouse antibody will react with the gold conjugate and develop purple red color regardless whether the sample containing any antibody to OB (hemoglobin) or not.

The purpose of this procedural control is to check whether the reagents are working properly or whether a proper amount of sample volume is applied. When the reagents are working properly and a proper amount of sample volume is applied, the "Control Line" becomes purple red within 1-2 minutes or less. If the "Control Line" does not develop color, any test result is not valid. A positive test result indicates the presence of blood in levels of 50 ng/ml or higher in the feces. A negative test result indicates the absence of blood or the presence of blood in levels below 50 ng/ml in the feces.

### **3.2 Product Package and Storages**

OB test kit contains following items to perform the assay;

- iFOBT test device,
- collection device,
- buffer and
- instructions for use.

The test kit should be stored at room temperature. The expiration date was determined under normal storage conditions.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

7/25

# Technische Dokumentation



## 3.3 Assay Principle of Operation

The gabControl one step IFOBT test is a sandwich immunoassay test. The test cassette/strip contains a nitrocellulose membrane strip with an immobilized mouse anti-OB (Hemoglobin) - antibody in the test reaction zone (T). An antibody, a goat-anti-mouse antibody is immobilized in the control reaction zone (C) on the nitrocellulose membrane.

90 to 120  $\mu$ l specimen (buffer mixed) sample (containing the respective analytes, hemoglobin) is added onto the gold conjugate pad. The gold conjugate pad contains mouse anti-hemoglobin-antibody which is coupled with Colloidal Gold. The analytes (i.e. hemoglobin) in the collected specimen coupled with the mouse anti-OB-antibody of the Gold Conjugate Pad thus forming an antibody – antigen – Colloidal Gold complex while the liquid is moving along the membrane and transports these complexes together along the membrane by capillary action supported by the Absorb Pad.

When the antibody – antigen – colloidal gold complexes are transported across the membrane and reach the respective immobilized mouse anti-hemoglobin-antibody on the membrane, they are trapped and will form a sandwich complex consisting of: immobilized antibody – antigen – antibody – Colloidal Gold. Only when the applied specimen sample contains a certain concentration of hemoglobin, the formation of this sandwich complex will result in a visible purple color band in the respective test region of the membrane. In case there is not hemoglobin antigen in the specimen sample, the test region of the membrane will remain colorless (no test band visible).

The liquid continues to move to the control area (C) band on the nitrocellulose membrane. There, this conjugate will form a complex with the immobilized anti mouse antibody on the membrane resulting in the formation of a purple colored control (C) test band. This indicates that the test has been performed correctly.

Please note the symbols used in the following pages:

Symbol "+" means that there is a visible purple red color line;  
 Symbol "-" means that there is no visible purple red color line;  
 Symbol "N" means the test result is negative;  
 Symbol "P" means the test result is positive.

## 4 Comparison and Sensitivity Studies

### 4.1 Performance Evaluation Studies

The below described performance studies were conducted at the manufacturer's site, gabmed GmbH or where indicated. The studies are documented in their respective files according to the Quality Assurance Manual at the manufacturer's laboratory.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

8/25

# Technische Dokumentation



## 4.2 Sensitivity

The sensitivity testing of the gabControl iFOBT tests were conducted by 1) a comparison study with a commercially available iFOBT test kits (InSure-Enterix) among high risk individuals, 2) a study to determine the sensitivity and specificity relative to colonoscopy (gold-standard) with high risk individuals and individuals with previously negative colonoscopy outcome. 3) Sensitivity test using commercially available controls.

These studies were performed as a multi-center study in following laboratories (July 2002 to June 2003):

1. Central Laboratory of Hospital A (Rainbow Hospital JiaXing)

This hospital has 650 beds with several medical departments. The central laboratory of the hospital has 25 medical laboratory assistants and analyses on a routine basis approximately 2000 patient samples in the area of coagulation, drug monitoring, hematology, endocrinology, infectious disease, pre-natal analyses, microbiology, hormone analyses and histology.

2. Central Laboratory of Hospital B (ShaoSan Number 2 Hospital, Shaosan)

The hospital has 870 beds with several medical departments. The central laboratory of the hospital has 33 medical laboratory assistants and analyses on a routine basis approximately 3000 patient samples in the area of coagulation, drug monitoring, hematology, endocrinology, infectious disease, pre-natal analyses, microbiology, hormone analyses and histology.

3. Central Laboratory of Hospital C (Jenzhow hospital, Zeijian)

The hospital has 500 beds with several medical departments. The central laboratory of the hospital has 17 medical laboratory assistants and analyses on a routine basis approximately 1000 patient samples in the area of coagulation, drug monitoring, hematology, endocrinology, infectious disease, pre-natal analyses, microbiology, hormone analyses and histology.

4. Central Laboratory of Hospital D (People's traditional hospital, Zhijai)

The hospital has 500 beds with several medical departments. The central laboratory of the hospital has 21 medical laboratory assistants and analyses on a routine basis approximately 1000 patient samples in the area of coagulation, drug monitoring, hematology, endocrinology, infectious disease, pre-natal analyses, microbiology, hormone analyses and histology.

Verteiler Original Produktordner	Revision/ Fassung Nr.: 001 Ersetzt Ausgabe:
-------------------------------------	--

9/25

# Technische Dokumentation



### 4.3 Relative Sensitivity and Specificity to the other leading iFOBT

Here, a comparison study is performed with a commercially available iFOBT test kits (InSure-Enterix) among high risk individuals.

A total of 750 patients from the high risk but asymptomatic group were selected. Fecal/stool specimens were collected using the collection devices provided and stored at 2-25 C and tested within 4 days of collection.

The age range of these 750 individuals was from 50 to 81 years, 56% were female and 44% were male. The collected specimens were tested in a commercially available iFOBT test and the gabControl one step iFOBT test. All comparison studies were conducted blindly, i.e. the laboratory technician did not know which samples was OB positive or negative before testing.

**Table 4-1: Relative Sensitivity/Specificity of the gabControl iFOBT test in comparison with InSure iFOBT test (n = 750)**

		InSure iFOBT		
		+	-	
gabControl iFOBT (50ng/ml)	+	60	3	63
	-	2	685	687
		62	688	750

**Conclusion:** The relative sensitivity of the gabControl iFOBT test is 96.8 % (60/62) and the relative specificity is 99.6% (685/688) when compared to the InSure iFOBT. It is important to note that InSure iFOBT is not the gold-standard for colorectal cancer (CRC).

### 4.4 Relative Sensitivity/Specificity to Colonoscopy (The Gold-Standard)

The ultimate goal of iFOBT test is to detect colorectal cancer (CRC), and colonoscopy is the recognized gold-standard for CRC diagnosis. Thus, this study is set up to obtain gabControl iFOBT test's relative sensitivity and specificity to colonoscopy.

Two groups of individuals are formed for this study.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

10/25

# Technische Dokumentation



- 1) The first group consisted of 136 very high risk individuals (higher than 50 years of age with at least one case of colorectal cancer (CRC) in a direct blood relative, who never had a colonoscopy performed but are scheduled to have the colonoscopy). The fecal/stool samples for this group are taken prior their colonoscopy procedures.
- 2) The second group consisted of 124 individuals who had colonoscopy procedure performed with a negative outcome within 6 month.

One gFOBT (Hemoccult II) and two iFOBT (gabControl and InSure) are used for testing with the fecal/stool samples collected from the above two groups. The fecal/stool samples are identified in such a way that the technician who performed the FOBT does know the group identity of the samples.

For the purpose of this study, when a colonoscopy find colorectal cancer (CRC) or adenomas > 1cm, the diagnosis is positive, otherwise is considered to be negative. The positive/negative diagnosis by FOBTs are determined by following product inserts respectively.

**Table 4-2: Relative Sensitivity/Specificity of the FOBT with Gold-Standard Colonoscopy (n = 260)**

		Colonoscopy					
		+			-		
		gabControl iFOBT	InSure iFOBT	Hemoccult-II, gFOBT	gabControl iFOBT	InSure iFOBT	Hemoccult-II, gFOBT
gabControl - iFOBT/InSure-iFOBT/Hemoccult II	+	26	24	18	2	1	7
	-	12	14	20	220	221	215
		38	38	38	222	222	222
		68%	63%	47%	99.1%	99.5%	96.8%
		Sensitivity			Specificity		

**Conclusion:** When compare to Colonoscopy, the Gold-Standard of colorectal cancer diagnosis, gabmed's iFOBT test has a sensitivity of 68%, InSure iFOBT has a sensitivity of 63% and the Hemoccult-II gFOBT has a sensitivity of 47%. While the specificity of gabControl iFOBT is of 99.1%, InSure iFOBT is of 99.5% and Hemoccult-IIgFOBT of 96.8% relative to Colonoscopy.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

11/25

# Technische Dokumentation



## 4.5 Absolute gabControl iFOBT Sensitivity to Hemoglobin

A set of 100 OB collection buffer were spiked with a fixed level of hemoglobin such as 15 ng/ml, 25ng/ml, 50 ng/ml and 75ng/ml (20 buffers per each hemoglobin spiked level). The remaining twenty samples were spiked with zero hemoglobin.

**Table 4-3: Absolute Sensitivity of gabControl iFOBT test to hemoglobin**

Concentration of Hemoglobin (ng/ml)	gabControl iFOBT  (visible test and control band on test cassette strip = positive)  (no visible test band, but visible control band on test cassette strip = negative)
0 ng/ml	-
15 ng/ml	-
25 ng/ml	-
50 ng/ml	+
75 ng/ml	+

It is therefore concluded that gabControl iFOBT has an absolute sensitivity to hemoglobin of 50ng/ml, and is one of the iFOBTs with the highest sensitivities

## 4.6 Specificity

The specificity is defined as the probability to have a negative result in the absence of the particular condition. The specificity was assessed by studying specimen samples from OB (hemoglobin) negative subjects containing no other closely related substance. Specimen samples that were negative to OB were spiked with other substance. These samples were tested using the gabControl iFOBT test by a replicate of 10. A sample was classified negative, when no purple color band was visible for the Test Line but the purple color "C" control line being visible within 5 minutes. A sample was classified positive, when both the control and test line were visible within 10 minutes (results see Table 5.3).

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

12/25

# Technische Dokumentation



Table 5.3. Specificity testing of the gabControl iFOBT test using negative and positive control samples spiked with various substances.

Number of Tests	Samples spiked with following substances	Negative Sample to OB, spiked with	Positive Sample to OB, spiked with
		<b>gabControl iFOBT</b> (visible test and control band on test cassette strip = positive)  (no visible test band, but visible control band on test cassette strip = negative)	<b>gabControl iFOBT</b> (visible test and control band on test cassette strip = positive)  (no visible test band, but visible control band on test cassette strip = negative)
10	Acinetobacter calcoaceticus	All (-)	All (+)
10	Proteus vulgaris	All (-)	All (+)
10	Salmonella typhi	All (-)	All (+)
10	Acinetobacter spp	All (-)	All (+)
10	Staphylococcus aureus	All (-)	All (+)
10	Candida albicans	All (-)	All (+)
10	Neisseria gonorrhoeae	All (-)	All (+)
10	Escherichia coli	All (-)	All (+)
10	Neisseria catarrhalis	All (-)	All (+)
10	Gardnerella vaginalis	All (-)	All (+)
10	Neisseria meningitidis	All (-)	All (+)

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

13/25

# Technische Dokumentation



10	Streptococcus faecalis	All (-)	All (+)
10	Neisseria lactamica	All (-)	All (+)
10	Streptococcus faecium	All (-)	All (+)
10	Pseudomonas aeruginosa	All (-)	All (+)
10	Trichomonas vaginalis	All (-)	All (+)

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

14/25

# Technische Dokumentation



## 4.7 Interference Studies

Potentially interfering chemical substances such as pain medication, lipids, bilirubin and glucose were supplemented to clinically defined negative normal specimens and clinically defined positive specimens. These samples were tested using the gabControl iFOBT test by a replicate of 10. A sample was classified negative, when no purple color band was visible for the test line but the purple color "C" control line being visible within 10 minutes. A sample was classified positive, when both the control and test line were visible within 10 minutes.

Table 5.4. **Interference studies with the gabControl iFOBT test using clinically defined OB negative samples supplemented with various potential interfering substances.**

# Tests done	Clinically defined negative OB specimen supplemented with following substances	gabControl iFOBT Test result (visible test and control band on test cassette strip = positive) (no visible test band, but visible control band on test cassette strip = negative)
5	Acetamiophen, 20 mg/dl	All (-)
5	Acetyl salicylic Acid, 20 mg/dl	All (-)
5	Ascorbic Acid, 20 mg/dl	All (-)
5	Atropine, 20 mg/dl	All (-)
5	Bilirubin, 60 mg/dl	All (-)
5	Caffeine, 20 mg/dl	All (-)
5	Creatinine, 20 mg/dl	All (-)
5	Gentesic Acid, 20 mg/dl	All (-)
5	Glucose, 2000 mg/dl	All (-)

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

15/25

# Technische Dokumentation



5	Ketones, 40 mg/dl	All (-)
5	Mestranol, 3 mg/dl	All (-)
5	Nitrite, 20 mg/dl	All (-)
5	Penicillin, 40,000 U/dl	All (-)
5	Sodium Heparin, 3 mg/dl	All (-)
5	Lithium Heparin, 3 mg/dl	All (-)

In conclusion, none of the above tested substances showed any interferences with neither a clinically defined negative nor a positive specimen. Negative specimen samples with supplementation of potentially interfering substances gave consistently negative test results, whereas specimen samples positive to OB scored consistently positive.

#### 4.8 Conclusion:

The relative sensitivity of the gabControl iFOBT test is 96.8 % (60/62) and the relative specificity is 99.6% (685/688) when compared to the InSure iFOBT. It is important to note that InSure iFOBT is not the gold-standard for colorectal cancer (CRC).

Gabmed's iFOBT test has a sensitivity of 68% and a specificity of 99.1% relative to the colonoscopy (the gold-standard) for the diagnosis of colorectal cancer, significantly higher than the other leading iFOBT.

The absolute sensitivity of gabControl iFOBT test is 50ng/ml of hemoglobin, which is one of the highest sensitivity on the market today.

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

16/25

# Technische Dokumentation



## 5 Read Time Studies

Read Time Study; Remove the test disk from the foil packet, and place it on a flat, dry surface. Holding the sample dropper above the test disk, squeeze 2 to 3 drops of specimen into the sample well. As the test begins to work, we see purple color move across the result window in the center of the test disk and calculate the time. The read time for control and test line is summarized as in Table 5-1.

**Table 5-1: Read Time Study**

	Specimen	Control Line (in minutes, average)	Test Line (in minutes, average)
5	negative	+ (3)	N
5	Weak positive	+ (3)	P (10)
5	positive	+ (3)	P (5)
5	Strong Positive	+ (3)	P (2)

Conclusion; Read time for Control Line are 3 minutes and for Test Line are 5 to 10 minutes.

The Read Time Studies were done at laboratory of our company.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

17/25

# Technische Dokumentation



## 6 Reproducibility Study

The reproducibility study was carried in three different sites. Negative, weak positive and positive specimen samples had been tested by total 120 gabControl iFOBT test kit. The samples were tested two times in the same day, and in two different assays, each day for 20 days. The study results are shown in Table 6-1.

**Table 6-1: Reproducibility Study**

Days	OB (Hemoglobin)		
	Negative	Weak Positive (50ng/ml)	Strong Positive (200ng/ml)
	<b>Test Result (number of tests)</b>		
1	N (2)	P (2)	P (2)
2	N (2)	P (2)	P (2)
3	N (2)	P (2)	P (2)
4	N (2)	P (2)	P (2)
5	N (2)	P (2)	P (2)
6	N (2)	P (2)	P (2)
7	N (2)	P (2)	P (2)
8	N (2)	P (2)	P (2)
9	N (2)	P (2)	P (2)
10	N (2)	P (2)	P (2)
11	N (2)	P (2)	P (2)
12	N (2)	P (2)	P (2)
13	N (2)	P (2)	P (2)
14	N (2)	P (2)	P (2)
15	N (2)	P (2)	P (2)
16	N (2)	P (2)	P (2)
17	N (2)	P (2)	P (2)
18	N (2)	P (2)	P (2)
19	N (2)	P (2)	P (2)
20	N (2)	P (2)	P (2)

Conclusion: The kits were tested two times in the same day, and in two different assays each day for 20 days. This permits separate tests of between day, between-assay and within-day which they are shown consistent results.

The reproducibility study was performed at three different sites. The test results are shown Table 6-2.

**Table 6-2: Reproducibility Study Based on Study Sites**

Test sites	OB (Hemoglobin)		
	Negative	Weak Positive (50ng/ml)	Strong Positive (200ng/ml)
	<b>Test Readings ( number of tests)</b>		
1	N (40)	P (40)	P (40)
2	N (40)	P (40)	P (40)
3	N (40)	P (40)	P (40)

Conclusion: The tests results of three sites were in 100% agreement.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

18/25

# Technische Dokumentation



## 7 Production Details

### 7.1 All Materials;

#### 7.1.1 Materials;

Absorbent Filter Paper Type I  
 Specifications: Wet strength: 70  
 Composition: 100% cotton fiber  
 Absorbent Filter Paper Type II  
 Specifications: Wicking time: 3 minutes  
 Composition: 100 % glass fiber

#### 7.1.2 PVC;

Specification: membrane: cellulose nitrate  
 Backing: polyester film  
 Pore size: 5 um to 10 um  
 Thickness: 125 um  
 Wicking rate: < 30 sec/20 mm

#### 7.1.3 Major Antibodies;

Test zone: Mouse anti-hemoglobin antibody, 6 ug/test  
 Anti-hemoglobin antibody-Colloidal Gold Conjugate, 15 ug/test  
 Control zone: Goat anti-(Mouse IgG) Polyclonal antibody, 4 ug/test  
 Sample Collection Device Plastic tube 15 grams/ 10 cc

7.1.4 Buffer Solution Size 2 ml

#### 7.1.5 Major Buffers;

PBS: NaCl 0.1%

### 7.2 Production Process:

a. Nitrocellulose membrane is coated with a Goat Anti – (Mouse IgG) Polyclonal Antibody solution in the Control Reaction Zone, and coated with an anti-OB antibody solution in the Test Reaction Zone. The coated membrane is dried overnight, blocked with a PBS/Triton X-100 buffer for 5 minutes, and then dried over night again.

b. A buffered solution of anti-OB antibody – Colloidal Gold Conjugate is sprayed on fiberglass and then lyophilized in a 48-hour cycle. The fiberglass is trimmed to within 5 mm of the lyophilized conjugate band.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

19/25

# Technische Dokumentation



c. The blocked and dried membrane is then applied to an adhesive-backed vinyl strip. An absorbent material is applied to the vinyl strip so that it is in contact with the membrane close to the Control Reaction Zone. The lyophilized conjugate – coated fiberglass is applied to the vinyl strip are then die-cut at a 4 mm width.

d). The die-cut strips are assembled in plastic housings and sealed in moisture-proof foil pouches along with a desiccant packet and a disposable plastic pipette.

### **7.3 LOT # assignment**

Lot number is assigned when the QC is passed for the LOT in according to absolute sensitivity of 50ng/ml of hemoglobin.

Verteiler Original	Revision/ Fassung Nr.: 001
Produktordner	Ersetzt Ausgabe:

20/25

# Technische Dokumentation



## 7.4 Flow chart of the manufacturing process

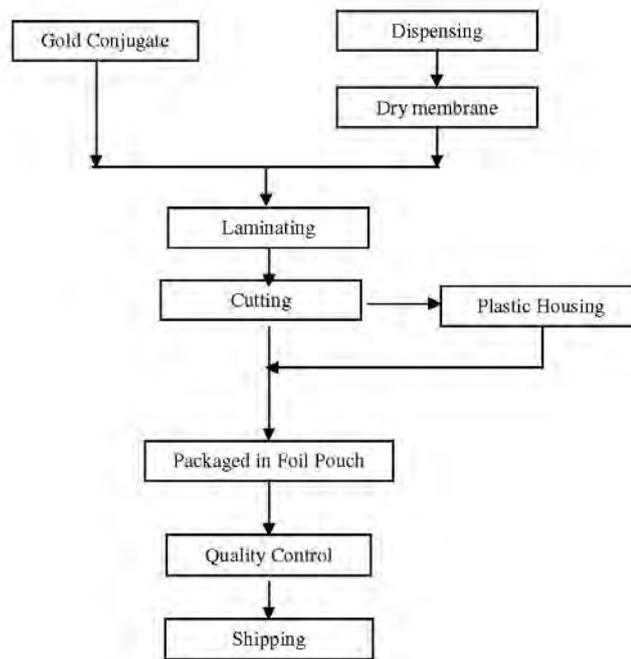


Figure 7-1: Manufacturing Process Flow Chart

Verteiler Original Produktordner	Revision/ Fassung Nr.: 001 Ersetzt Ausgabe:
-------------------------------------	--

# Technische Dokumentation



## 7.5 Results of Stability studies

### 7.5.1 The Accelerating Stability Study;

The test also should pass following accelerating stability study in order assigning an Exp. date. The stability of test is depending on the temperature of storage room. The antibodies of the test kit will die if keeping them at high temperature room. The test kits are no longer working after antibodies dead. Our experience of the relationship between shelf life time and room temperature is presenting at following tab.

**Table 7-1: Accelerated Stability Study**

DESIGNED PRODUCT STORAGE: 4-30 C	
Months	Temperature
	56 C
6	1 Weeks
12	2 Weeks
18	3 Weeks
30	5 Weeks

We kept 25 tests in an oven at 56 C for 3 weeks. The accelerated test kit compared with normal test kit testing for negative and positive control. They show identical response in term of response time and results of the test. The conclusion: 5 weeks acceleration test indicated that they have an at least 30 month shelf life. The expiration was selected as 30 months from date of manufacturing.

Each LOT samples are also retained for real time stability test. The results indicated the test kits are normal function within expiration day and are consistent with the accelerated study.

### 7.5.2 Real Time Stability Study;

#### 7.5.2.1 Method

Reproducibility and stability studies were carried out on three different lots of the gabControl iFOBt Test. The lots, upon approval (t=0) were stored at 15 – 38 degrees C, and tested over an eighteen month time period from date of manufacture. In-house controls were tested according to the Instructions for use with the three lots at regular intervals (0, 3,6,9,12,15, 18 and 30 months from date of approval).

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

22/25

# Technische Dokumentation



## 7.5.2.2 Acceptance Criteria

Each stability test is passed if:

- The test gave a negative result when tested with a OB-negative specimen sample.
- The test gave a positive result when tested with a OB-positive (hemoglobin = 50ng/ml) specimen sample.

Results are shown in the following table.

**Table 7-2: Real Time Stability Study (3 Lots)**

Month	Number	OB (hemoglobin) Negative Sample			OB (hemoglobin = 50ng/ml) Positive Sample		
		Lot A	Lot B	Lot C	Lot A	Lot B	Lot C
0	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
3	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
6	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
9	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
12	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
18	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
30	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	2	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
	3	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)

The test results show that all three LOTS performed consistently during 30 months of real time stability study.

Verteiler Original

Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001

Ersetzt Ausgabe:

23/25

# Technische Dokumentation



## 8 References

1. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review [review]. *Jama* 2003;289:1288-96.
2. Rex DK. Current colorectal cancer screening strategies: overview and obstacles to implementation [review]. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2 Suppl 1:S2-11.
3. Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002;315:157-68.
4. Otto S, Eckhardt S. Early detection for colorectal cancer: new aspects in fecal occult blood screening. *J Surg Oncol* 2000;75:220-6.
5. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
6. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7.
7. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomized controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
8. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomized controlled trial. *Gut* 2002;50:840-4.
9. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
10. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
11. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:114-8.

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

24/25

# Technische Dokumentation



## 9 Version History

Product	changes/ revision	reason	released
FOB M04K11	1.0		April 2008

Verteiler Original  
Produktordner

Revision/ Fassung Nr.: 001  
Ersetzt Ausgabe:

25/25

## Anlage 1b zur VDGH Stellungnahme



actim™

## Actim Fecal Blood evaluations

### Actim Fecal Blood comparison with Hemocult test

Presented at: Pediatric Congress with surgery problematics, Czech Republic by Kocna P. M.D and PhD Dvorák M. M.D. Ústav klinické biochemie a 4. interí klinika VFN a1.LF UK Praha.

There were 213 completely evaluated patients. Totally 280 patients were drafted to the study. Colonoscopy was performed with totally 218 patients. Actim Fecal Blood test was not performed with 5 patients.

Colorectal disease	Actim Fecal Blood		Hemocult	
	+	-	+	-
+	49	40	23	66
-	8	116	5	119

	Actim Fecal Blood	Hemocult
<b>Specificity (%)</b>	93.55	95.97
<b>Sensitivity (%)</b>	55.01	25.84
<b>Precision (%)</b>	77.46	66.67
<b>PPV (%)</b>	85.96	82.14
<b>NPV (%)</b>	74.36	64.32

The sensitivity of the Actim Fecal Blood is clearly better than the sensitivity of the Hemocult test. However, the sensitivity of neither of the two tests is very good. There were only a few false positives and therefore the specificity of both tests is good.



actim™

## Actim Fecal Blood evaluations

### Evaluation at Tampere University Hospital, Finland

Two consecutive fecal samples were collected from 41 patients and were analyzed by three alternative test methods (Fecatwin, Hemolex and Actim Fecal Blood). Gastroendoscopy and colonoscopy were then performed. The findings were classified as colorectal disease or disease in the upper part of the gastrointestinal tract or negative. Three patients were simultaneously diagnosed with upper gastrointestinal tract and colorectal disease.

The sensitivity and specificity of each test was calculated for Colorectal disease (including the three patients with also a disease of the upper gastrointestinal tract) and for Upper bleeding separately.

Colorectal disease	Actim Fecal Blood		Hemolex		Fecatwin	
	+	-	+	-	+	-
+	8	3	6	5	7	4
-	0	12	0	12	4	8
Upper Bleeding						
+	5	8	3	10	4	9
-	0	12	0	12	4	8

Colorectal disease	Actim Fecal Blood	Hemolex	Fecatwin
<b>Sensitivity</b>	72.7%	54.5 %	63.6 %
<b>Specificity</b>	100 %	100 %	66.7 %
Upper Bleeding			
<b>Sensitivity</b>	38.5 %	23.1 %	30.8 %
<b>Specificity</b>	100 %	100 %	66.7 %

Note: The Colorectal disease group includes the three cases with simultaneous diagnosis of upper bleeding and colorectal disease

The Actim Fecal Blood test had the highest sensitivity in both groups. No false positive results were detected for patients without pathological findings in the endoscopies. The specificity of the two immunological tests (Hemolex and Actim Fecal Blood) was 100%, but with the Guaiac test (Fecatwin) it was only 66,7%.

Actim Fecal Blood test had the best combination of sensitivity and specificity for detecting colorectal disease. For bleeding from the upper GI tract, the specificity of the immunological tests is good and there were no false positive results. However, there were quite a many false negative results and therefore the sensitivity is low.

MA009E2-03

 **Medix  
Biochemica**  
www.medixbiochemica.com

### C-1.6.13 Schriftliche Stellungnahme der Stiftung LebensBlicke Früherkennung Darmkrebs

#### Stiftung LebensBlicke Früherkennung Darmkrebs (nicht-stellungnahmeberechtigter Organisation)

In der einschlägigen Fachöffentlichkeit kursiert zur Zeit ein Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (Anlage) über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie: Bewertung eines iFOBT- basierten Darmkrebscreening zu einem gFOBT- basierten Darmkrebscreening. Über die Angelegenheit haben wir bereits telefoniert

Der Beschlussentwurf des G-BA sieht vor, dass der Test auf occultes Blut im Stuhl mit einem (vollautomatisierten) quantitativen iFOBT durchgeführt wird.

Diese G-BA Position würde den Ausschluss der qualitativen iFOBT bedeuten und den Marktzutritt erheblich einengen. Diese Eingrenzung ist zumindest für den Einstieg in die Regelversorgung ungünstig, weil zu vermuten ist, dass der organisatorische Aufwand für Arztpraxen bei der Verwendung nur des quantitativen iFoBT mit zentraler Laborauswertung, Ringversuchen, Transport des Probenmaterial, Evaluation zu aufwendig ist.

Die i-FOBT-Tests werden als qualitative und quantitative Tests angeboten. Das qualitative Auswertungsverfahren beinhaltet eine visuelle Auswertung einer unspezifischen Farbreaktion auf dem Testträger durch die jeweilige Fachkraft in der Arztpraxis. Das quantitative Auswertungsverfahren ist eine automatisierte Auswertung in einem Zentrallabor mit einem quantitativen Messergebnis.

**Die Position der Stiftung LebensBlicke ist: Für den Einstieg sollte sowohl das qualitative Auswertungsverfahren wie auch das quantitative Auswertungsverfahren zugelassen werden. Langfristig sind die quantitativen i-FOBTs zu bevorzugen, um Fehlerquellen z.B. bei qualitativen Tests durch die Interpretation oder die Lichtverhältnisse auszuschließen. Unter Qualitätssicherungsaspekten ist die Auswertung in einem Zentrallabor mit einer Qualitätskontrolle durch Ringversuche und einem Probentransport ggf. mit Kühlung zu empfehlen. Eine zentrale Dokumentation der Testergebnisse ist damit auch möglich. Ein Akzeptanznachteil ist beim quantitativen Verfahren aber sowohl für Ärzte wie Patienten zu erkennen, weil der Patient nicht sofort über das Testergebnis beim Arztkontakt informiert werden kann und deshalb noch einmal ein Arztkontakt für die Mitteilung des Testergebnisses erforderlich ist.**

Als Vorstand der Stiftung LebensBlicke habe ich deshalb am 5.Oktober den G-BA angeschrieben (Anlage). Mit Schreiben des G-BA vom 8.10.2015 (Anlage) wurde mir die Auffassung des G-BA bestätigt. Jedoch stellt auch der G-BA fest, dass die Testgüte von quantitativen und qualitativen iFOBT unter Studienbedingungen als gleichwertig zu werten ist. Insofern ist die Bevorzugung nur des quantitativen i-FOBT nicht nachzuvollziehen.

Da die Stiftung LebensBlicke nicht zu dem Kreis der gesetzlich Stellungnahmeberechtigten gehört, wurden wir zur abschließenden Stellungnahme zu dem Beschlussentwurf des G-BA auch nicht aufgefordert. Dies wird uns aber nicht hindern unsere Position - gerne auch mit Ihrer Unterstützung- in der Öffentlichkeit deutlich zu machen, um die notwendige Breitenwirkung des neuen und verbesserten Diagnoseverfahrens sowohl mit quantitativen und qualitativen iFOBT in der Regelversorgung zu erreichen.