



**Bewertungsverfahren gemäß
§ 137c Abs. 1 SGB V für Methoden in der
Krankenhausbehandlung,
§ 135 Abs. 1 SGB V für Methoden in der
vertragsärztlichen Versorgung
und i.V.m. § 137e SGB V für die Erprobung von
Methoden**

**Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim rezidivieren-
den kolorektalen Karzinom**

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

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Bewertungsverfahren gemäß § 137c Abs. 1 SGB V).....	1
A-1.1	Tragende Gründe	1
A-1.2	Beschluss	10
A-2	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Bewertungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V)	11
A-2.1	Tragende Gründe	11
A-2.2	Beschluss	21
A-3	Erprobungs-Richtlinie (Bewertungsverfahren gemäß § 137e SGB V)	22
A-4	Anhang	23
A-4.1	Antrag auf Bewertung der PET; PET/CT gemäß § 137c Abs. 1 SGB V (u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom).....	23
A-4.2	Antrag auf Bewertung der PET; PET/CT gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom).....	26
A-4.3	Ankündigung der Bewertungsverfahren	29
A-4.3.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V.....	29
A-4.3.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.....	30
A-4.4	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	31
A-4.5	Vom Beschluss abweichende Beschlussentwürfe und ihre Begründungen von DKG/PatV	32
A-4.5.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Bewertungsverfahren gemäß § 137c Abs. 1 SGB V)	32
A-4.5.1.1	Beschlussentwurf	32
A-4.5.1.2	Tragende Gründe	33
A-4.5.2	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Bewertungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V)	46
A-4.5.2.1	Beschlussentwurf	46
A-4.5.2.2	Tragende Gründe	47
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	60
B-1	Position DKG/PatV.....	60
B-1.1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	60
B-1.2	Medizinische Grundlagen	60
B-1.3	Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens	61
B-2	Position GKV-SV/KBV	65

B-2.1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	65
B-2.2	Medizinische Grundlagen	65
B-2.3	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)	65
B-2.4	Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens	66
B-2.5	Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	68
B-2.6	Bewertung des Potenzials	70
B-2.7	Zusammenfassung	70
B-3	Anhang	72
B-3.1	Entwicklung von studienrelevanten Fragestellungen zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.....	72
B-3.1.1	Fragen / Antworten der Sachverständigen zur Vorbereitung der Anhörung am 15. August 2013.....	72
B-3.1.2	Wortprotokoll zur Anhörung von Sachverständigen am 15. August 2013.....	84
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit ..	122
C-1	Notwendigkeit der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.....	122
C-1.1	In der Krankenhausbehandlung	122
C-1.2	In der vertragsärztlichen Versorgung	122
C-2	Wirtschaftlichkeit der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in der Krankenhausbehandlung und der vertragsärztlichen Versorgung	122
D	Würdigung der Stellungnahmen	123
D-1	Position DKG/PatV.....	123
D-2	Position GKV-SV/KBV	125
E	Gesamtbewertung	128
E-1	PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. SGB V	128
E-1.1	Position DKG/PatV	128
E-1.2	Position GKV-SV/KBV	128
E-2	PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.....	129
E-2.1	Position DKG/PatV	129
E-2.2	Position GKV-SV/KBV	129
E-3	Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.....	129
E-3.1	Position DKG/PatV	129
E-3.2	Position GKV-SV/KBV	129

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Bewertungsverfahren gemäß § 137c Abs. 1 SGB V)

A-1.1 Tragende Gründe

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:
**Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim
rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.2	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT).....	3
2.3	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	4
2.4	Bewertung des Potenzials.....	4
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
4	Bürokratiekostenermittlung	7
5	Verfahrensablauf	7
6	Fazit	8

1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nach Bewertung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird, beschließt der G-BA eine entsprechende Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Anlage I KHMERL). Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eine Richtlinie zur Erprobung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 2 VerfO, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, beschließt der G-BA eine Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf (§ 137c Abs. 1 SGB V).

Gemäß 2. Kapitel Anlage IV § 3 Abs. 1 VerfO legt der G-BA im Aussetzungsbeschluss nach 2. Kapitel § 14 Abs. 2 VerfO fest, ob § 137e Absatz 6 SGB V anzuwenden ist. Dies ist der Fall, wenn die technische Anwendung der gegenständlichen Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalem Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V sowie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 19. Dezember 2006 gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. zum rezidivierendem, kolorektalem Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG mit dem Stand vom 28. August 2012 vorgelegt¹. Mit Beschluss des Plenums vom 22. November 2012 hat der G-BA die Festlegung getroffen, von den 13 beantragten Indikationen zur Bewertung, zu denen bislang noch keine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung beschlossen worden sind, bis zu drei Indikationen zum Einsatz der PET; PET/CT auszuwählen, die für eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen. Der G-BA hatte daraufhin die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ ausgewählt und die Beratung fortgesetzt und zusätzlich u. a. eine Sachverständigenanhörung durchgeführt.

2.2 Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

Die PET ist ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das die Verstoffwechselung zu diesem Zweck in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen (es wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordesoxyglukose (FDG) als sog. „Tracer“ verwendet) misst und so Lokalisationen erhöhter Stoffwechselaktivität anzeigt. Da eine bösartige Neoplasie (Neubildung), darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist, kann eine erhöhte, mit Hilfe der PET erkennbare, (FDG-)Konzentration an bestimmten Lokalisationen auf Tumoraktivität hindeuten. Allerdings ist ein positiver Befund nicht malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie

¹IQWiG-Berichte – Nr. 140. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom. Abschlussbericht. Auftrag: D06-01C Version: 1.0 Stand: 28.08.2012.

z. B. Infektionen dahinter verbergen. Aktuell werden meist kombinierte PET/CT-Geräte verwendet, die seit dem Jahr 2001 auf dem Markt² sind. Damit soll eine präzisere Lokalisierung der PET-Befunde erreicht werden, als bei einem Verfahren der nachträglichen Fusionierung von PET- und CT-Aufnahmen. Neben zahlreichen anderen Indikationen wird die PET; PET/CT auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom angewandt³.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die Erkennung von ggf. aufgetretenen Rezidiven kolorektaler Karzinome und deren adäquate Behandlung sind fraglos notwendig, da bei Nicht-Erkennung bzw. Nicht-Behandlung von einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung auszugehen ist.

Als Grundlage für die Bewertung des diesbezüglichen Nutzens der PET; PET/CT liegt der IQWiG-Abschlussbericht vor¹. Das IQWiG gelangt dabei zu dem Fazit, dass patientenrelevanter Nutzen oder Schaden der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann¹ (IQWiG-Bericht, S. xviii). Dieses Ergebnis ist dem Umstand geschuldet, dass die Bewertung auf der Grundlage randomisierter Studien¹ (IQWiG-Bericht, S. 15f.) durchgeführt werden sollte, um eine hinreichende Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Dies war jedoch aufgrund des Fehlens solcher ergebnissicherer Studien nicht möglich. Zwei bereits durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studien erlauben auf Grund unzulänglicher Durchführung keine abschließende Entscheidung zum Patientennutzen.

Zusätzlich wurden diagnostische Genauigkeits- und prognostische Studien recherchiert und bewertet. Das IQWiG gelangt diesbezüglich zu dem Fazit, dass „[...] für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik [gezeigt wurde]. Letztere bestand überwiegend aus der CT. Für die Erkennung von Lebermetastasen zeigen die Ergebnisse [...] eine vermutlich höhere Testgüte der PET; PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. einer nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik.“¹ (IQWiG-Bericht, S. xix). Einschränkend wird dabei u. a. das häufig hohe Verzerrungspotenzial der vorliegenden Studien vermerkt.

Der patientenrelevante Nutzen der PET; PET/CT-Diagnostik beim rezidivierenden KRK ist somit noch nicht belegt, die Studien zeigen aber aufgrund von Ergebnissen zur Testgüte, dass bei PET; PET/CT die Möglichkeit besserer Behandlungsergebnisse bestehen könnte.

2.4 Bewertung des Potenzials

Die PET; PET/CT besitzt zum einen das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO und erfüllt zum anderen auch die Voraussetzungen an eine Erprobung zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO, da derart aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf ihrer Grundlage Studien geplant werden können, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben.

Diese Bewertung ergibt sich aufgrund der Ergebnisse zur besseren Testgüte bei PET; PET/CT und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus bereits durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit von Erprobungsstudien aufzeigen. Im Ergebnis haben diese Studien (Ruers et al. 2009⁴, Moulton et al. 2014⁵) keinen Nutznachweis erbracht, obschon dies

² Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/wgi/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.

³ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL

⁴ Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruijm J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med.* 2009 Jul;50(7):1036-41

⁵ Moulton CA, Levine MN, Law C et al. 2012. Survival analysis of PETCAM: A multicenter randomized controlled trial of PET/CT versus no PET/CT for patients with resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 390); Moulton CA, Levine MN, Law C et al. 2011. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases

möglich gewesen wäre. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur wenige Therapieänderungen tatsächlich aufgrund von PET/CT-Ergebnissen vorgenommen wurden. Die Feststellung einer Auswirkung auf patientenrelevante Zielgrößen, wie sie zum Nutznachweis erforderlich gewesen wäre, war damit naturgemäß nicht möglich. Der G-BA musste deshalb erwägen, ob damit von einem Potenzial gesprochen werden kann und sich eine entsprechende Erprobung gemäß § 137e SGB V realisieren ließe. Der G-BA gelangte dabei zu dem Ergebnis, dass das Potenzial gegenwärtig noch nicht zu verneinen ist, sofern eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die die spezifische Erkenntnislage berücksichtigt (s. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung der Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom).

Es ist auch nicht erkennbar, dass geeignete Studien sich bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befinden, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Verfo nicht in Betracht kommt.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden im **ersten Stellungnahmeverfahren 2014** Anmerkungen zu einer Vielzahl von Aspekten gemacht. Grundsätzlich ist eine erhebliche Heterogenität der Stellungnahmen zu der zur Stellungnahme vorgelegten Erprobungsplanung zu konstatieren. Dies gilt nicht nur für die Inhalte der schriftlichen Stellungnahmen, sondern darüber hinaus auch in der Gesamtschau mit den Inhalten der ergänzenden mündlichen Stellungnahmen entsprechend § 91 Abs. 9 SGB V. Der G-BA kann sich Stellungnahmeinhalte, die den Nutzen der Methode indikationsspezifisch bezogen auf den unmittelbaren Gegenstand der Stellungnahme oder auch darüber hinaus bereits für belegt halten, nicht zu Eigen machen.

Im Stellungnahmeverfahren 2014 wurde eine Reihe kritischer Fragen in Bezug auf die Durchführbarkeit und Zweckmäßigkeit der geplanten Erprobungsstudie aufgeworfen. Es wurden sehr unterschiedliche Aussagen in Bezug auf den genauen Zweck bzw. die spezifischen Patientengruppen, für die die PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms in Frage komme, vorgetragen. Eine wesentliche Unsicherheit besteht insbesondere betreffend der Frage in welchen Fällen die PET; PET/CT eingesetzt werden sollen bzw. für welche Gruppe oder Gruppen von Patientinnen und Patienten die PET; PET/CT einen möglichen Nutzen besitzen kann. Hier reichen die Einschätzungen der Stellungnehmenden von Äußerungen, es handele sich um eine häufige Standarduntersuchung, über Abschätzungen, die PET; PET/CT sei in rund 10-15 % der Fälle sinnvoll, bis hin zu Einschätzungen, es handele sich um Sonderfälle (insbesondere dann wenn CT-Ergebnisse z. B. nicht hinreichend auswertbare Ergebnisse liefern). Die Nachvollziehbarkeit dieser Einschätzung ist hier nur wenig gegeben, was auch darauf zurückzuführen ist, dass insgesamt die Entscheidungsfindung, welche Patientinnen und Patienten einen Nutzen von dem geplanten chirurgischen Eingriff erwarten können, sehr unsicher ist. Unter anderem wurde eingeschätzt, dass sehr große Studien erforderlich sein könnten, um den Nutzen der PET; PET/CT nachzuweisen. Dies könne, obschon wissenschaftlich von Bedeutung, möglicherweise im Rahmen einer Studie nicht geleistet werden. Der G-BA berücksichtigt dies, indem er die Frage, ob Gruppen von Patientinnen und Patienten konkretisiert werden können, für die die Anwendung einer PET; PET/CT aussichtsreich erscheint, zunächst in einer Vorstudie klärt. Daraus resultiert insbesondere die Möglichkeit, im Weiteren die Hauptstudie mit begrenztem Aufwand zu realisieren.

Im Stellungnahmeverfahren und in den bereits in der Vorbereitung durch G-BA-Gremien geführten Expertengesprächen wurden Bemühungen unternommen, die Patientengruppen und den genauen Einsatzmodus und Einsatzzweck der Methode zu beschreiben. Eine Konsistenz der Ansätze untereinander und gegenüber der verfügbaren Studienlage konnte jedoch nicht befriedigend hergestellt werden. Es ist jedoch deutlich geworden, dass eine Erprobung insbesondere zur generellen Fragestellung der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik sinnvoll erscheint, sodass deren Erprobung durch den G-BA weiterhin angestrebt wird. Den Stellungnahmen ist hier insofern Rechnung getragen worden, als dass aktuell keine zweite Erprobungs-Richtlinie zur Rezidiverkennung mehr geplant

(CAM); Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1863-9.

ist. Diese weitere Anwendungsmodalität der PET; PET; PET/CT im Rahmen des kolorektalen Rezidivs wurde durch die Stellungnehmenden als problematischer eingeschätzt als die präoperative Ausbreitungsdiagnostik. Dies war durch den G-BA ausweislich der Ausführungen in Tragenden Gründen zu den ebenfalls in das Stellungnahmeverfahren gegebenen Beschlussentwürfen bereits formuliert worden. In Bezug auf diese Fragestellung zur Rezidiverkennung mit oder ggf. auch ohne persistierende CEA-Erhöhung ist der bereits erreichte Erkenntnisstand als wesentlich weniger entwickelt zu bewerten, als in Bezug auf die präoperative Diagnostik. Die Schließung der „Erkenntnis-lücke“ ist demzufolge als problematischer einzuschätzen. Zudem wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vereinzelt weitere Anwendungsmodalitäten der PET; PET/CT im Kontext des kolorektalen Rezidives benannt. In Bezug auf diese kann der G-BA jedoch weder das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative noch das Potenzial zur Durchführung einer Studie erkennen. Sowohl bezogen auf die Rezidiverkennung (mit oder ohne CEA-Erhöhung) als auch auf weitere hypothetische Anwendungsmodalität der PET; PET/CT im Kontext des kolorektalen Rezidivs ist gegenwärtig keine grundsätzliche Verneinung oder Bestätigung eines Potenzials dieser Anwendungsmodalitäten formuliert. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass diese zukünftig in vergleichbarer Weise zu den anderen, bisher nicht beratenen Indikationen bzw. Anwendungsfeldern der PET; PET/CT zu betrachten sind.

Wie über die diagnostische Genauigkeit und die therapeutischen Konsequenzen für Patientinnen und Patienten relevante Zielgrößen durch die PET; PET/CT bereits verbessert werden könnten, ist noch nicht hinreichend klar. Es kann auch nicht erwartet werden, dass dies alleine auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zu leisten sein wird. Diese Lücke gilt es mittels der Vorstudie im Rahmen der Erprobung zunächst zu schließen. Damit wird den Bedenken der Stellungnehmenden umfänglich Rechnung getragen, insbesondere indem auch einige Charakteristika der durchzuführenden Hauptstudie erst nach Ergebnissen der Vorstudie abschließend festzulegen sein werden.

Die Kritik in Bezug auf als überlang bewertete Beratungszeiträume, die im Stellungnahmeverfahren 2014 erneut verschiedentlich geäußert wurde, ist im Hinblick auf dar-aus abzuleitende Konsequenzen zu betrachten. Dies können naturgemäß nur im Hinblick auf Handlungsmöglichkeiten des G-BA in jeweils aktueller Betrachtung gezogen werden. Eine unmittelbare Entscheidung ist schon auf gesetzlicher Grundlage gegenwärtig nicht möglich, da (i) insbesondere ein Einschluss nach § 135 SGB V wie dargelegt offenkundig am vorliegenden Erkenntnisstand (fehlender Nutzenbeleg) scheitert, und (ii) ein Ausschluss bei vorliegendem Potenzial erst dann möglich ist, wenn dieses im Hinblick auf dessen Bestätigung oder Nicht-Bestätigung untersucht wurde – dies ist vom Gesetzgeber auch so intendiert worden.

Aufgrund der Komplexität des grundsätzlich gegebenen Rahmens der Erprobungsregelung ist es gegenwärtig auch nicht möglich, eine größere Zahl von Erprobungs-Richtlinien zur PET; PET/CT gleichzeitig zu beraten. Auch muss berücksichtigt werden, dass eine Reihe von Verfahrensschritten zur Erprobung bisher noch in keinem Fall umgesetzt werden konnten. Es ist auch nicht von einer entscheidenden Dringlichkeit eines sehr zeitnahen Abschlusses der Nutzenbewertung der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom (oder generell bei anderen Anwendungsfeldern der PET; PET/CT) auszugehen. Diese Dringlichkeit läge ggf. z. B. dann vor, wenn bei einem belegten Nutzen von einer Notwendigkeit der Verfügbarkeit von die Methode umsetzenden Leistungen auszugehen wäre, die bisher nicht besteht. Dies ist hier nicht der Fall, insbesondere da, ungeachtet des fehlenden Nutzenbelegs, die PET; PET/CT bereits vielfach eingesetzt wird. Davon ist auch bei Anwendungen bei kolorektalem Karzinom im bestimmten Maße auszugehen (wenn auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie hier nur eine vorsichtige „Kann“-Empfehlung ausspricht). Zusätzlich wurde die PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom auch in den Leistungs-umfang der ambulanten, spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) aufgenommen. Dies wurde auch von einigen Stellungnehmenden thematisiert. Die Schlussfolgerung, dass dies einen Nutzenbeleg impliziere, beruht jedoch auf einem Missverständnis: Die Aufnahme in die ASV setzt dies, ebenso wie die Verfügbarkeit von Leistungen im Krankenhaus im Allgemeinen, nicht notwendig voraus. Von einem Versorgungsdefizit ist angesichts der erheblichen Zahl an PET/(CT)-Zentren und Leistungsmengen nicht auszugehen.

Vereinzelte Äußerungen von Stellungnehmenden, die Deutschland hier etwa als „Entwicklungsland“ kennzeichnen, sind nicht nachvollziehbar. Andere vereinzelte Äußerungen, nach denen die Erprobung nicht mehr möglich ist, sofern die Leistung bereits als weit verbreitet bzw. als „Standard“ anzusehen ist, sind zum einen hierzu widersprüchlich. Zum anderen kann aus der bereits erfolgenden Anwendung einer Methode auch nicht geschlossen werden, dass eine Erprobung bzw. eine aussa-

gesichere Studie nicht (mehr) möglich sei. Dies würde insofern auch einen nicht auflösbaren Widerspruch zu den gesetzlichen Rahmenbedingungen der Nutzenbewertung durch den G-BA implizieren. Wenn die Einführung der Methode gemäß des sogenannten „Verbotsvorbehaltes“ auch ohne Nutzenbewertung erfolgt, so muss die Nutzenbewertung im Nachgang möglich sein, besonders auch dann, wenn diese Bewertung ohne Erprobung nicht abgeschlossen werden kann.

Aufgrund der dargestellten Sachverhalte wurden, in Aufnahme einer Reihe von Problematiken, so umfangreiche Änderungen der Erprobungs-Richtlinie erforderlich, dass anschließend ein **erneutes Stellungnahmeverfahren 2015** angezeigt war. In diesem wurde eine Reihe von Aspekten aus dem ersten Stellungnahmeverfahren nochmals thematisiert. Die wesentliche Veränderung war nunmehr die Konzeption einer Vor- und einer Hauptstudie zur Frage des Einsatzes der PET/CT bei Vorliegen eines Rezidivs und damit Gegenstand des erneuten Stellungnahmeverfahrens. Insbesondere zu diesem geplanten Vorgehen wird in den Stellungnahmen deutlich, dass eine solche Vorstudie für sinnvoll und durchführbar gehalten wird, auch wenn einige Stellungnehmer hierzu ihre Skepsis geäußert haben. Es wurden zusätzlich Vorschläge zu Aspekten der Vorstudie skizziert, die sich im Rahmen der Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie umsetzen lassen (z. B. zur Entscheidungsfindung durch Tumorboards, ob PET/CT-Untersuchungen in bestimmten Fällen sinnvoll sind) und somit keiner Richtlinienänderung bedürfen. Damit ist ein wesentliches Ziel der Veränderung in der Studienplanung aufgrund des ersten Stellungnahmeverfahrens 2014 erreicht worden - insofern die Vorstudie ja dazu dient, Probleme bzw. Unsicherheiten der ggf. durchzuführenden Hauptstudie vorab beurteilen zu können. Nachvollziehbare Gründe, die gegen die Durchführung der Erprobung nach vorliegender Richtlinie sprechen, können nicht geltend gemacht werden. Zum Teil beruhten sie möglicherweise auch auf Missverständnissen (z. B. die Annahme, dass die (Gesamt-)Mortalität zwingend als primäre Zielgröße der Studie gefordert sei – was nicht der Fall ist).

4 Bürokratiekostenermittlung

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

5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
14.03.2003		Antrag des Verbands der Angestellten-Krankenkassen e.V. (vdak) nach § 137c Absatz 1 SGB V für die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom im Rahmen von insgesamt 17 Indikationen
26.03.2003	Ausschuss Krankenhaus	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
29.04.2003	Ausschuss Krankenhaus	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.08.2006	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerFO
28.08.2012		Eingang des IQWiG-Abschlussberichts beim G-BA zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
18.04.2013	Plenum	Der G-BA entscheidet, dass u. a. das PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V geeignet ist.

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
28.11.2013	UA MB	Ermittlung der betroffenen Medizinproduktehersteller
30.01.2014	UA MB	Ermittlung von kostentragenden Unternehmen
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 Verfo) über eine Änderung der KHMe-RL sowie der MVV-RL und zu zwei Fragestellungen zur Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
25.09.2014	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
25.09.2014	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
29.10.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 Verfo) über eine Änderung der KHMe-RL, eine Änderung der MVV-RL und über eine Erprobungs-Richtlinie
05.11.2015	Plenum	Gewillkürte SN-Rechte für kostentragende Unternehmen, die nicht Medizinprodukte Hersteller sind Bestimmung der an der Kostentragung zu Beteiligten (§ 5 Abs. 1 KostO)
14.01.2016	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
28.04.2016	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
16.06.2016	G-BA	Beratung zum weiteren Vorgehen und abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
19.08.2016		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>
07.09.2016		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
08.09.2016		Inkrafttreten

6 Fazit

In der Gesamtabwägung ist der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 Verfo gegeben. Zudem ergibt sich das Potenzial einer Erprobung ergänzend zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Verfo da hinreichend aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, um eine Studie zu planen, von deren Ergebnissen erwartet wird, dass sie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau möglich machen. Der G-BA beabsichtigt daher, eine Erprobungsstudie zur PET/CT beim kolorektalen Karzinom auf der Grundlage einer Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung durchzuführen. Die Befristung der Aussetzung orientiert sich an der zu erwartenden Dauer der Erprobung. Über eine Regelung zur Qualitätssicherung für nicht an der Erprobung teilnehmende Krankenhäuser nach § 137e Absatz 2 Satz 3 SGB V entscheidet der G-BA im Rahmen der Umsetzung der Erprobung.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-1.2 Beschluss

Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BA nz. S. 4466), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BA nz AT 07.07.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II Abschnitt B „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ wird folgende Nummer 1 angefügt:
 - „1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)
 - 1.1 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2023“
- II. Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz von Positronenemissionstomographen oder Kombinationsgeräten aus Positronenemissionstomographen und Computertomographen.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt einen Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Bewertungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V)

A-2.1 Tragende Gründe

Tragende Gründe



**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden
vertragsärztliche Versorgung:
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim
rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.2	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)	3
2.3	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	4
2.4	Bewertung des Potenzials.....	4
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
4	Bürokratiekostenermittlung.....	7
5	Verfahrensablauf	7
6	Fazit	9

1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, kann der G-BA entsprechend § 137e Abs. 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137 e SGB V beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gemäß nach § 135 SGB V zu gewinnen.

Gemäß 2. Kapitel Anlage IV § 3 Abs. 1 VerfO legt der G-BA im Aussetzungsbeschluss nach 2. Kapitel § 14 Abs. 2 VerfO fest, ob § 137e Absatz 6 SGB V anzuwenden ist. Dies ist der Fall, wenn die technische Anwendung der gegenständlichen Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalem Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V sowie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 19. Dezember 2006 gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. zum rezidivierendem, kolorektalen Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG mit dem Stand vom 28. August 2012 vorgelegt¹. Mit Beschluss des Plenums vom 22. November 2012 hat der G-BA die Festlegung getroffen, von den 13 beantragten Indikationen zur Bewertung, zu denen bislang noch keine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung beschlossen worden sind, bis zu drei Indikationen zum Einsatz der PET; PET/CT auszuwählen, die für eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen. Der G-BA hatte daraufhin die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ ausgewählt und die Beratung fortgesetzt und zusätzlich u. a. eine Sachverständigenanhörung durchgeführt.

2.2 Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

Die PET ist ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das die Verstoffwechslung zu diesem Zweck in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen (es wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordesoxyglukose (FDG) als sog. „Tracer“ verwendet) misst und so Lokalisationen erhöhter Stoffwechselaktivität anzeigt. Da eine bösartige Neoplasie (Neubildung), darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist, kann eine erhöhte, mit Hilfe der PET erkennbare, (FDG-)Konzentration an bestimmten Lokalisationen auf Tumoraktivität hindeuten. Allerdings ist ein positiver Befund nicht malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen. Aktuell werden meist kombinier-

¹IQWiG-Berichte – Nr. 140. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom. Abschlussbericht. Auftrag: D06-01C Version: 1.0 Stand: 28.08.2012.

te PET/CT-Geräte verwendet, die seit dem Jahr 2001 auf dem Markt² sind. Damit soll eine präzisere Lokalisierung der PET-Befunde erreicht werden, als bei einem Verfahren der nachträglichen Fusionierung von PET- und CT-Aufnahmen. Neben zahlreichen anderen Indikationen wird die PET; PET/CT auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom angewandt³.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die Erkennung von ggf. aufgetretenen Rezidiven kolorektaler Karzinome und deren adäquate Behandlung sind fraglos notwendig, da bei Nicht-Erkennung bzw. Nicht-Behandlung von einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung auszugehen ist.

Als Grundlage für die Bewertung des diesbezüglichen Nutzens der PET; PET/CT liegt der IQWiG-Abschlussbericht vor¹. Das IQWiG gelangt dabei zu dem Fazit, dass patientenrelevanter Nutzen oder Schaden der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann¹ (IQWiG-Bericht, S. xviii). Dieses Ergebnis ist dem Umstand geschuldet, dass die Bewertung auf der Grundlage randomisierter Studien¹ (IQWiG-Bericht, S. 15f.) durchgeführt werden sollte, um eine hinreichende Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Dies war jedoch aufgrund des Fehlens solcher ergebnissicherer Studien nicht möglich. Zwei bereits durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studien erlauben auf Grund unzulänglicher Durchführung keine abschließende Entscheidung zum Patientennutzen.

Zusätzlich wurden diagnostische Genauigkeits- und prognostische Studien recherchiert und bewertet. Das IQWiG gelangt diesbezüglich zu dem Fazit, dass „[...] für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik [gezeigt wurde]. Letztere bestand überwiegend aus der CT. Für die Erkennung von Lebermetastasen zeigen die Ergebnisse [...] eine vermutlich höhere Testgüte der PET; PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. einer nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik.“¹ (IQWiG-Bericht, S. xix). Einschränkend wird dabei u. a. das häufig hohe Verzerrungspotenzial der vorliegenden Studien vermerkt.

Der patientenrelevante Nutzen der PET; PET/CT-Diagnostik beim rezidivierenden KRK ist somit noch nicht belegt, die Studien zeigen aber aufgrund von Ergebnissen zur Testgüte, dass bei PET; PET/CT die Möglichkeit besserer Behandlungsergebnisse bestehen könnte.

2.4 Bewertung des Potenzials

Die PET; PET/CT besitzt zum einen das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO und erfüllt zum anderen auch die Voraussetzungen an eine Erprobung zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO, da derart aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf ihrer Grundlage Studien geplant werden können, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben.

Diese Bewertung ergibt sich aufgrund der Ergebnisse zur besseren Testgüte bei PET; PET/CT und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus bereits durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit von Erprobungsstudien aufzeigen. Im Ergebnis haben diese Studien (Ruers et al. 2009⁴, Moulton et al. 2014⁵) keinen Nutznachweis erbracht,

² Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/wgi/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.

³ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL

⁴ Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruijm J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med.* 2009 Jul;50(7):1036-41

⁵ Moulton CA, Levine MN, Law C et al. 2012. Survival analysis of PETCAM: A multicenter randomized controlled trial of PET/CT versus no PET/CT for patients with resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 390).; Moulton CA, Levine MN, Law C et al. 2011. An Ontario Clinical Oncology Group (COG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases

obschon dies möglich gewesen wäre. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur wenige Therapieänderungen tatsächlich aufgrund von PET/CT-Ergebnissen vorgenommen wurden. Die Feststellung einer Auswirkung auf patientenrelevante Zielgrößen, wie sie zum Nutznachweis erforderlich gewesen wäre, war damit naturgemäß nicht möglich. Der G-BA musste deshalb erwägen, ob damit von einem Potenzial gesprochen werden kann und sich eine entsprechende Erprobung gemäß § 137e SGB V realisieren ließe. Der G-BA gelangte dabei zu dem Ergebnis, dass das Potenzial gegenwärtig noch nicht zu verneinen ist, sofern eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die die spezifische Erkenntnislage berücksichtigt (s. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung der Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom).

Es ist auch nicht erkennbar, dass geeignete Studien sich bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befinden, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO nicht in Betracht kommt.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden im ersten Stellungnahmeverfahren 2014 Anmerkungen zu einer Vielzahl von Aspekten gemacht. Grundsätzlich ist eine erhebliche Heterogenität der Stellungnahmen zu der zur Stellungnahme vorgelegten Erprobungsplanung zu konstatieren. Dies gilt nicht nur für die Inhalte der schriftlichen Stellungnahmen, sondern darüber hinaus auch in der Gesamtschau mit den Inhalten der ergänzenden mündlichen Stellungnahmen entsprechend § 91 Abs. 9 SGB V. Der G-BA kann sich Stellungnahmeinhalte, die den Nutzen der Methode indikationsspezifisch bezogen auf den unmittelbaren Gegenstand der Stellungnahme oder auch darüber hinaus bereits für belegt halten, nicht zu Eigen machen.

Im Stellungnahmeverfahren 2014 wurde eine Reihe kritischer Fragen in Bezug auf die Durchführbarkeit und Zweckmäßigkeit der geplanten Erprobungsstudie aufgeworfen. Es wurden sehr unterschiedliche Aussagen in Bezug auf den genauen Zweck bzw. die spezifischen Patientengruppen, für die die PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms in Frage komme, vorgetragen. Eine wesentliche Unsicherheit besteht insbesondere betreffend der Frage in welchen Fällen die PET; PET/CT eingesetzt werden sollen bzw. für welche Gruppe oder Gruppen von Patientinnen und Patienten die PET; PET/CT einen möglichen Nutzen besitzen kann. Hier reichen die Einschätzungen der Stellungnehmenden von Äußerungen, es handle sich um eine häufige Standarduntersuchung, über Abschätzungen, die PET; PET/CT sei in rund 10-15 % der Fälle sinnvoll, bis hin zu Einschätzungen, es handle sich um Sonderfälle (insbesondere dann wenn CT-Ergebnisse z. B. nicht hinreichend auswertbare Ergebnisse liefern). Die Nachvollziehbarkeit dieser Einschätzung ist hier nur wenig gegeben, was auch darauf zurückzuführen ist, dass insgesamt die Entscheidungsfindung, welche Patientinnen und Patienten einen Nutzen von dem geplanten chirurgischen Eingriff erwarten können, sehr unsicher ist. Unter anderem wurde eingeschätzt, dass sehr große Studien erforderlich sein könnten, um den Nutzen der PET; PET/CT nachzuweisen. Dies könne, obschon wissenschaftlich von Bedeutung, möglicherweise im Rahmen einer Studie nicht geleistet werden. Der G-BA berücksichtigt dies, indem er die Frage, ob Gruppen von Patientinnen und Patienten konkretisiert werden können, für die die Anwendung einer PET; PET/CT aussichtsreich erscheint, zunächst in einer Vorstudie klärt. Daraus resultiert insbesondere die Möglichkeit, im Weiteren die Hauptstudie mit begrenztem Aufwand zu realisieren.

Im Stellungnahmeverfahren und in den bereits in der Vorbereitung durch G-BA-Gremien geführten Expertengesprächen wurden Bemühungen unternommen, die Patientengruppen und den genauen Einsatzmodus und Einsatzzweck der Methode zu beschreiben. Eine Konsistenz der Ansätze untereinander und gegenüber der verfügbaren Studienlage konnte jedoch nicht befriedigend hergestellt werden. Es ist jedoch deutlich geworden, dass eine Erprobung insbesondere zur generellen Fragestellung der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik sinnvoll erscheint, sodass deren Er-

(CAM); Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 May 14;311(18):1863-9.

probung durch den G-BA weiterhin angestrebt wird. Den Stellungnahmen ist hier insofern Rechnung getragen worden, als dass aktuell keine zweite Erprobungs-Richtlinie zur Rezidiverkennung mehr geplant ist. Diese weitere Anwendungsmodalität der PET; PET; PET/CT im Rahmen des kolorektalen Rezidivs wurde durch die Stellungnehmenden als problematischer eingeschätzt als die präoperative Ausbreitungsdiagnostik. Dies war durch den G-BA ausweislich der Ausführungen in Tragenden Gründen zu den ebenfalls in das Stellungnahmeverfahren gegebenen Beschlussentwürfen bereits formuliert worden. In Bezug auf diese Fragestellung zur Rezidiverkennung mit oder ggf. auch ohne persistierende CEA-Erhöhung ist der bereits erreichte Erkenntnisstand als wesentlich weniger entwickelt zu bewerten, als in Bezug auf die präoperative Diagnostik. Die Schließung der „Erkenntnislücke“ ist demzufolge als problematischer einzuschätzen. Zudem wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vereinzelt weitere Anwendungsmodalitäten der PET; PET/CT im Kontext des kolorektalen Rezidivs benannt. In Bezug auf diese kann der G-BA jedoch weder das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative noch das Potenzial zur Durchführung einer Studie erkennen. Sowohl bezogen auf die Rezidiverkennung (mit oder ohne CEA-Erhöhung) als auch auf weitere hypothetische Anwendungsmodalität der PET; PET/CT im Kontext des kolorektalen Rezidivs ist gegenwärtig keine grundsätzliche Verneinung oder Bestätigung eines Potenzials dieser Anwendungsmodalitäten formuliert. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass diese zukünftig in vergleichbarer Weise zu den anderen, bisher nicht beratenen Indikationen bzw. Anwendungsfeldern der PET; PET/CT zu betrachten sind.

Wie über die diagnostische Genauigkeit und die therapeutischen Konsequenzen für Patientinnen und Patienten relevante Zielgrößen durch die PET; PET/CT bereits verbessert werden könnten, ist noch nicht hinreichend klar. Es kann auch nicht erwartet werden, dass dies alleine auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zu leisten sein wird. Diese Lücke gilt es mittels der Vorstudie im Rahmen der Erprobung zunächst zu schließen. Damit wird den Bedenken der Stellungnehmenden umfänglich Rechnung getragen, insbesondere indem auch einige Charakteristika der durchzuführenden Hauptstudie erst nach Ergebnissen der Vorstudie abschließend festzulegen sein werden.

Die Kritik in Bezug auf als überlang bewertete Beratungszeiträume, die im Stellungnahmeverfahren 2014 erneut verschiedentlich geäußert wurde, ist im Hinblick auf dar-aus abzuleitende Konsequenzen zu betrachten. Dies können naturgemäß nur im Hinblick auf Handlungsmöglichkeiten des G-BA in jeweils aktueller Betrachtung gezogen werden. Eine unmittelbare Entscheidung ist schon auf gesetzlicher Grundlage gegenwärtig nicht möglich, da (i) insbesondere ein Einschluss nach § 135 SGB V wie dargelegt offenkundig am vorliegenden Erkenntnisstand (fehlender Nutzenbeleg) scheitert, und (ii) ein Ausschluss bei vorliegendem Potenzial erst dann möglich ist, wenn dieses im Hinblick auf dessen Bestätigung oder Nicht-Bestätigung untersucht wurde – dies ist vom Gesetzgeber auch so intendiert worden.

Aufgrund der Komplexität des grundsätzlich gegebenen Rahmens der Erprobungsregelung ist es gegenwärtig auch nicht möglich, eine größere Zahl von Erprobungs-Richtlinien zur PET; PET/CT gleichzeitig zu beraten. Auch muss berücksichtigt werden, dass eine Reihe von Verfahrensschritten zur Erprobung bisher noch in keinem Fall umgesetzt werden konnten. Es ist auch nicht von einer entscheidenden Dringlichkeit eines sehr zeitnahen Abschlusses der Nutzenbewertung der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom (oder generell bei anderen Anwendungsfeldern der PET; PET/CT) auszugehen. Diese Dringlichkeit läge ggf. z. B. dann vor, wenn bei einem belegten Nutzen von einer Notwendigkeit der Verfügbarkeit von die Methode umsetzenden Leistungen auszugehen wäre, die bisher nicht besteht. Dies ist hier nicht der Fall, insbesondere da, ungeachtet des fehlenden Nutzenbelegs die PET; PET/CT bereits vielfach eingesetzt wird. Davon ist auch bei Anwendungen bei kolorektalem Karzinom im bestimmten Maße auszugehen (wenn auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie hier nur eine vorsichtige „Kann“-Empfehlung ausspricht). Zusätzlich wurde die PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom auch in den Leistungs-umfang der ambulanten, spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) aufgenommen. Dies wurde auch von einigen Stellungnehmenden thematisiert. Die Schlussfolgerung, dass dies einen Nutzenbeleg impliziere, beruht jedoch auf einem Missverständnis: Die Aufnahme in die ASV setzt dies, ebenso wie die Verfügbarkeit von Leistungen im Krankenhaus im Allgemeinen, nicht notwendig voraus. Von einem Versorgungsdefizit ist angesichts der erheblichen Zahl an PET/(CT)-Zentren und Leistungsmengen nicht auszugehen.

Vereinzelte Äußerungen von Stellungnehmenden, die Deutschland hier etwa als „Entwicklungsland“ kennzeichnen sind nicht nachvollziehbar. Andere vereinzelte Äußerungen, nach denen die Erprobung nicht mehr möglich ist, sofern die Leistung bereits als weit verbreitet bzw. als „Standard“ anzusehen ist, sind zum einen hierzu widersprüchlich. Zum anderen kann aus der bereits erfolgenden Anwendung einer Methode auch nicht geschlossen werden, dass eine Erprobung bzw. eine aussagesichere Studie nicht (mehr) möglich sei. Dies würde insofern auch einen nicht auflösbaren Widerspruch zu den gesetzlichen Rahmenbedingungen der Nutzenbewertung durch den G-BA implizieren. Wenn die Einführung der Methode gemäß des sogenannten „Verbotsvorbehaltes“ auch ohne Nutzenbewertung erfolgt, so muss die Nutzenbewertung im Nachgang möglich sein, besonders auch dann, wenn diese Bewertung ohne Erprobung nicht abgeschlossen werden kann.

Aufgrund der dargestellten Sachverhalte wurden, in Aufnahme einer Reihe von Problematiken, so umfangreiche Änderungen der Erprobungs-Richtlinie erforderlich, dass anschließend ein **erneu-tes Stellungnahmeverfahren 2015** angezeigt war. In diesem wurde eine Reihe von Aspekten aus dem ersten Stellungnahmeverfahren nochmals thematisiert. Die wesentliche Veränderung war nunmehr die Konzeption einer Vor- und einer Hauptstudie zur Frage des Einsatzes der PET/CT bei Vorliegen eines Rezidivs und damit Gegenstand des erneuten Stellungnahmeverfahrens. Insbesondere zu diesem geplanten Vorgehen wird in den Stellungnahmen deutlich, dass eine solche Vorstudie für sinnvoll und durchführbar gehalten wird, auch wenn einige Stellungnehmer hierzu ihre Skepsis geäußert haben. Es wurden zusätzlich Vorschläge zu Aspekten der Vorstudie skizziert, die sich im Rahmen der Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie umsetzen lassen (z. B. zur Entscheidungsfindung durch Tumorboards, ob PET/CT-Untersuchungen in bestimmten Fällen sinnvoll sind) und somit keiner Richtlinienänderung bedürfen. Damit ist ein wesentliches Ziel der Veränderung in der Studienplanung aufgrund des ersten Stellungnahmeverfahrens 2014 erreicht worden - insofern die Vorstudie ja dazu dient, Probleme bzw. Unsicherheiten der ggf. durchzuführenden Hauptstudie vorab beurteilen zu können. Nachvollziehbare Gründe, die gegen die Durchführung der Erprobung nach vorliegender Richtlinie sprechen, können nicht geltend gemacht werden. Zum Teil beruhten sie möglicherweise auch auf Missverständnissen (z. B. die Annahme, dass die (Gesamt-)Mortalität zwingend als primäre Zielgröße der Studie gefordert sei – was nicht der Fall ist).

4 Bürokratiekostenermittlung

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

5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
24.01.2006		Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) nach § 135 Absatz 1 SGB V auf Überprüfung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom im Rahmen von insgesamt 17 Indikationen
21.03.2006	G-BA	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
24.05.2006	G-BA	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.08.2006	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerFO
28.08.2012		Eingang des IQWiG-Abschlussberichts beim G-BA zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
18.04.2013	Plenum	Der G-BA entscheidet, dass u. a. das PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V geeignet ist.
28.11.2013	UA MB	Ermittlung der betroffenen Medizinproduktehersteller
30.01.2014	UA MB	Ermittlung von kostentragenden Unternehmen
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO) über eine Änderung der KHMe-RL sowie der MVV-RL und zu zwei Fragestellungen zur Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.
25.09.2014	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
25.09.2014	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
29.10.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO) über eine Änderung der KHMe-RL, eine Änderung der MVV-RL und über eine Erprobungs-Richtlinie.
05.11.2015	Plenum	Gewillkürte SN-Rechte für kostentragende Unternehmen, die nicht Medizinprodukte Hersteller sind Bestimmung der an der Kostentragung zu Beteiligten (§ 5 Abs. 1 KostO)
14.01.2016	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
28.04.2016	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
16.06.2016	G-BA	Beratung zum weiteren Vorgehen
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auf- lage</i>
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerFO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
18.04.2013	Plenum	Der G-BA entscheidet, dass u. a. das PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V geeignet ist.
28.11.2013	UA MB	Ermittlung der betroffenen Medizinproduktehersteller
30.01.2014	UA MB	Ermittlung von kostentragenden Unternehmen
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO) über eine Änderung der KHMe-RL sowie der MVV-RL und zu zwei Fragestellungen zur Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.
25.09.2014	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
25.09.2014	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
29.10.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO) über eine Änderung der KHMe-RL, eine Änderung der MVV-RL und über eine Erprobungs-Richtlinie.
05.11.2015	Plenum	Gewillkürte SN-Rechte für kostentragende Unternehmen, die nicht Medizinprodukte Hersteller sind Bestimmung der an der Kostentragung zu Beteiligten (§ 5 Abs. 1 KostO)
14.01.2016	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
28.04.2016	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
16.06.2016	G-BA	Beratung zum weiteren Vorgehen und abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL))
19.08.2016		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Aufgabe</i>
07.09.2016		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
08.09.2016		Inkrafttreten

6 Fazit

In der Gesamtabwägung ist der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO gegeben. Zudem ergibt sich das Potenzial einer Erprobung ergänzend zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO da hinreichend aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, um eine Studie zu planen, von deren Ergebnissen erwartet wird, dass sie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau möglich machen. Der G-BA beabsichtigt daher, eine Erprobungsstudie zur PET/CT beim kolorektalen Karzinom auf der Grundlage einer Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung durchzuführen. Die Befristung der Aussetzung orientiert sich an der zu erwartenden Dauer der Erprobung. Über eine Regelung zur Qualitätssicherung für nicht an der Erprobung teilnehmende Krankenhäuser nach § 137e Absatz 2 Satz 3 SGB V entscheidet der G-BA im Rahmen der Umsetzung der Erprobung.

6 Fazit

In der Gesamtabwägung ist der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO gegeben. Zudem ergibt sich das Potenzial einer Erprobung ergänzend zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO da hinreichend aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, um eine Studie zu planen, von deren Ergebnissen erwartet wird, dass sie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau möglich machen. Der G-BA beabsichtigt daher, eine Erprobungsstudie zur PET/CT beim kolorektalen Karzinom auf der Grundlage einer Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung durchzuführen. Die Befristung der Aussetzung orientiert sich an der zu erwartenden Dauer der Erprobung. Über eine Regelung zur Qualitätssicherung für nicht an der Erprobung teilnehmende Krankenhäuser nach § 137e Absatz 2 Satz 3 SGB V entscheidet der G-BA im Rahmen der Umsetzung der Erprobung.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2.2 Beschluss

Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden
vertragsärztliche Versorgung:
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 10.07.2013 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“) wird folgende neue Nummer 11 angefügt:
„11. Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2023“
- II. Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz von Positronenemissionstomographen oder Kombinationsgeräten aus Positronenemissionstomographen und Computertomographen.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt einen Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende



Prof. Hecken

A-3 Erprobungs-Richtlinie (Bewertungsverfahren gemäß § 137e SGB V)

Der Entwurf einer Erprobungs-Richtlinie wurde beraten und war auch Gegenstand eines Stellungnahmeverfahrens (s. Kapitel D). Diese konnte jedoch nicht beschlossen werden, weil sich die Hersteller des Positronenemissionstomographen oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, nicht zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklärt haben, die nach § 137e Absatz 5 SGB V entstehenden Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessenem Umfang zu übernehmen. Die in der Folge wieder aufgenommenen Bewertungsverfahren sind in einer gesonderten Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet.

A-4 Anhang

A-4.1 Antrag auf Bewertung der PET; PET/CT gemäß § 137c Abs. 1 SGB V (u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom)

 Verband der Angestellten- Krankenkassen e.V.	 AEV - Arbeiter- Ersatzkassen- Verband e.V.	
---	--	--

<p><u>VdAK / AEV • 53719 Siegburg</u></p> <p>An den Vorsitzenden des „Ausschusses Krankenhaus“ Herrn Herwig Schirmer Geschäftsstelle "Ausschuss Krankenhaus" ArGe Koordinierungsausschuss e.V. Postfach 1763 53707 Siegburg</p>	<p>Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: 0 22 41 / 108 - 0 Telefax: 0 22 41 / 108 - 248 Internet: www.vdak-aev.de</p> <p>Ihr Ansprechpartner: Dr. Kraft Schmidt Durchwahl: 374, Fax: 248 Kraft.Schmidt@vdak-aev.de</p>
---	--

14. März 2003

**Antrag zur Beratung der Positronen-Emissions-Tomographie
im „Ausschuss Krankenhaus“**

Sehr geehrter Herr Schirmer,

dieses Schreiben ergeht zugleich im Namen
des AOK-Bundesverbandes,
des Bundesverbandes der Betriebskrankenkassen,
des IKK- Bundesverbandes,
der Bundesknappschaft,
des Bundesverbandes der landwirtschaftlichen Krankenkassen.

Wie in der 2. Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 05. November 2001 bereits auf einer Themenliste der Spitzenverbände der Krankenkassen angekündigt, stellen wir den Antrag zu beraten, ob die PET bei den im Folgenden genannten Indikationen im stationären Bereich für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich ist.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Krankenversicherung im vertragsärztlichen Bereich.

Zur Methode
PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als Tracer zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert.

Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, 1994 17 PET-Standorte und 1998 waren es 48. Derzeit gibt es in Deutschland ca. 70 PET-Standorte. Im Vergleich dazu gibt es in Belgien derzeit 15 PET-Standorte, in Holland 2, in Großbritannien 14, in der Schweiz 7 und in Frankreich 4 (Angaben des Wissenschaftsrates 2002).

Indikationen

Die PET wird bei einer Vielzahl von Anwendungsindikationen erprobt, derzeit vor allem bei onkologischen Fragestellungen, in der Neurologie und in der Kardiologie. Die Beratung der folgenden Indikationen wird beantragt:

- Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
- Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
- Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
- Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
- Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas
- **Zur Diagnose:**
 - Charakterisierung von einzelnen Lungenrundherden,
 - metastatische zervikale Adenopathie (durch Tumorabsiedlung bedingte Halslymphknotenschwellung) unbekanntes Ursprungs.
- **Bestimmung des Tumorstadiums:**
 - primäres Lungenkarzinom (bösartige Geschwülste in der Lunge) einschließlich Detektion von Lungenfermetastasen (Tochtergeschwülste),
 - Kopf- und Halstumor, einschließlich Unterstützung bei einer gezielten Biopsie (Entnahme einer Gewebeprobe zur Untersuchung),
 - rezidivierendes Kolonkarzinom (wiederkehrende bösartige Geschwülste im Dickdarm),
 - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung),
 - malignes Melanom (bösartige Geschwulst an der Haut oder Schleimhaut)
- **Beurteilung des Behandlungsansprechens:**
 - Kopf- und Halskarzinom,
 - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung).
- **Nachweis eines Rezidivs (Rückfalls) bei begründetem Verdacht:**
 - Kopf- und Halskarzinom,
 - primäres Lungenkarzinom (bösartige Geschwülste in der Lunge),
 - Kolonkarzinom (bösartige Geschwülste im Dickdarm),
 - malignes Lymphom (bösartige Lymphknotenvergrößerung),
 - malignes Melanom (bösartige Geschwulst an der Haut oder Schleimhaut).

Ausreichende und zweckmäßige Versorgung

Bei den neurologischen und onkologischen Indikationen, bei denen PET eingesetzt wird, handelt es sich um schwere Erkrankungen, bei denen die vorhandenen diagnostischen Optionen nicht immer ausreichen, um angemessene therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Auf Grund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität besteht die Möglich-

keit, dass durch PET andere therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Einsatz der PET. Diese veränderten Therapiekonzepte können einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität, die Mortalität und Morbidität haben.

Wirtschaftlichkeit

PET ist mit Kosten von derzeit 750 bis 1.500 EUR pro Untersuchung erheblich teurer als die bisherigen bildgebenden Verfahren. Die Kostenwirkungen der PET müssen allerdings im Gesamtzusammenhang von Diagnostik und therapeutischen Maßnahmen gesehen werden. Vorliegende Kosten-Nutzen-Analysen gehen zumindest bei einem Teil der Indikationen von einem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis aus als bei bisher üblichen diagnostischen Verfahren. Diese Aussagen bedürfen jedoch einer detaillierten Überprüfung.

Bewertung der PET im Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen

Der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen hat die Positronen-Emissions-Tomographie beraten und überprüft. Die Beratungen des Bundesausschusses ergaben laut Bericht vom 23.05.2002: „Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET– auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung.“

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die Positronen-Emissions-Tomographie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich angewandt werden kann.

Der HTA-Bericht ‚Positronen-Emissions-Tomographie‘ des Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen vom 23.05.2002 ist im Internet öffentlich zugänglich (<http://www.kbv.de/hta/1942.htm>). Dieser Bericht wurde auf CD-ROM dem Antrag beigefügt und kann als Arbeitsunterlage für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Dr. Kraft Schmidt

Anlage

A-4.2 Antrag auf Bewertung der PET; PET/CT gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom)



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Gemeinsamer Bundesausschuss
Postfach 17 63

53707 Siegburg

Dezernat 1
Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen
Dr. Paul Rheinberger
Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 – 1105 / 1106
Fax: 030 / 40 05 – 1190
www.kbv.de/hta

Dr.R. / Ge-Lei / AZ P 50
24. Januar 2006

Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V einen Antrag zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET-CT.

Hintergrund

Auf Grund einer Beschlussfassung des GBA vom 20. Dezember 2005 in der Besetzung des „Ausschusses Krankenhaus“ wurde die PET bei bestimmten Teilindikationen in ihrem Nutzen bestätigt und kann als Leistung der GKV weiterhin im stationären Sektor erbracht werden. Für den ambulanten Sektor ist eine identische Anerkennung beantragt. Auch die CT-Diagnostik ist sowohl ambulant als auch stationär als GKV-Leistung anerkannt. Das Kombinationsverfahren PET-CT verbindet beide Technologien und soll zu erheblichen diagnostischen Verbesserungen führen. Bundesweit sind derzeit 24 Kombinationsgeräte PET-CT an Krankenhäusern installiert.

Methodenbeschreibung, zu prüfende Indikationen

Mit der PET werden maligne Prozesse auf Grund der Akkumulation der radioaktiven Tracer-Substanzen im Tumorgewebe dargestellt. Auf Grund des funktionellen Ansatzes der Methode erhält man jedoch keine detailgenaue anatomische Orientierung, sodass die genaue anatomische Zuordnung der Tracer-Akkumulationen oft schwierig ist. Seit der Einführung von kombinierten PET-CT-Scannern steht eine Untersuchungsmethode zur Verfügung, die diese bisherigen Nachteile vermeidet, da die funktionelle Information der PET mit der anatomischen Information des CTs in einem Untersuchungsgang kombiniert wird.

Nach Ansicht der Befürworter des neuen Verfahrens werden durch die Kombination beider Verfahren sowohl die Sensitivität also auch die Genauigkeit der Darstellung verschiedener maligner Erkrankungen erheblich verbessert.

GBA_Antrag_190106

Die kombinierte PET-CT kann ohne Probleme ambulant angewendet werden.

Als mögliche Indikationen für PET-CT werden beispielsweise genannt:

- Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Malignes Lymphom
- Solitärer Lungenrundherd
- Kolorektales Karzinom
- Mammkarzinom
- Malignes Melanom
- Kopf-/Halstumore
- Ösophaguskarzinom
- Schilddrüsenkarzinom
- Pankreaskarzinom
- Ovarialkarzinom
- Knochen- und Weichteiltumore
- Unbekannter Primärtumor

sowie

- Alzheimer Demenz
- Myokardvitalität

Neben diesen Indikationen sollten in die Überprüfung auch einbezogen werden alle weiteren Anwendungsbereiche, die in den einzuholenden Stellungnahmen befürwortet werden oder für die in der wissenschaftlichen Literatur Nutzennachweise geführt werden.

Fragestellungen

Im Mittelpunkt stehen folgende Fragen:

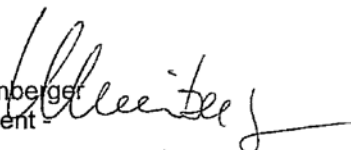
1. Für welche Anwendungsbereiche (Indikationen) stehen arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer zur Verfügung?
2. Für welche dieser Indikationen sind mit der kombiniert durchgeführten PET-CT im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden - insbesondere zur alleinigen PET - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bessere diagnostische Sensitivität und Spezifität und in deren Folge bessere therapeutische Entscheidungen valide belegt ?
3. Für welche dieser Indikationen ist mit der kombiniert durchgeführten PET-CT im Vergleich zu bereits etablierten Untersuchungsmethoden- insbesondere zur singulären PET - nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ein additiver oder substitutiver patientenrelevanter Nutzen (gemessen an Outcomes wie Morbidität, Mortalität, Lebensqualität) valide belegt?
4. Für welche dieser Indikationen ist nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die medizinische Notwendigkeit für einen additiven oder substitutiven Einsatz der kombiniert durchgeführten PET-CT valide belegt?

5. Für welche dieser Indikationen ist der Einsatz der kombiniert durchgeführten PET-CT unter Berücksichtigung des patientenrelevanten Nutzens wirtschaftlicher als der anderer diagnostischer Verfahren – insbesondere der alleinigen PET?

Angaben zur Relevanz und Dringlichkeit

Bei den o. g. Indikationen handelt es sich um sehr schwerwiegende Erkrankungen, so dass innovative diagnostische Verfahren zügig eingeführt werden sollten, sofern mit ihnen eine Verbesserung patientenrelevanter Outcomes erreicht wird. Sollten sich die bisher sehr positiven Einschätzungen zu dieser neuen Untersuchungstechnik in der Überprüfung des Bundesausschusses bestätigen, so könnte es sich um ein Verfahren handeln, das im Sinne einer Schritt-Innovation die Ablösung möglicherweise veralteter bisheriger isolierter PET-Untersuchungen nahe legt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger
- Dezernent - 

Anlagen
Wissenschaftliche Publikationen und andere Veröffentlichungen zur PET-CT

A-4.3 Ankündigung der Bewertungsverfahren

Die Ankündigung des Bewertungsverfahrens dient der Einholung von Einschätzungen insbesondere zu den Bewertungsaspekten des Nutzens, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der PET bzw. PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom. Das Bewertungsverfahren gemäß § 137c Abs. 1 SGB V (für die Krankenhausbehandlung) wurde 2003, das gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (für die vertragsärztliche Versorgung) 2006 mittels Veröffentlichung im Bundesanzeiger angekündigt.

A-4.3.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V

Bundesanzeiger Nr. 80, S. 9237 vom 29.04.2003

[62 248]

**Ausschuss Krankenhaus
gemäß § 137 c SGB V**

**Bekanntmachung
der aktuellen Beratungsthemen
des Ausschusses Krankenhaus
gemäß § 137 c
Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vom 26. März 2003**

Gemäß Nummer 4 der „Verfahrensregeln zur Beratung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V“ veröffentlicht der Ausschuss Krankenhaus diejenigen neuen und bereits erbrachten Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 137 c SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 26. März 2003 wird in den nächsten Monaten folgendes neues Thema indicationsbezogen beraten:

1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses bis zum 30. 06. 2003 einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erklärungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus
Postfach 17 63
53707 Siegburg
Tel.: 0 22 41 - 93 88-20

Siegburg, den 26. März 2003

A-4.3.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

BAnz. Nr. 111 (S.4466) vom 17.06.2006

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1447 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 5
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Vom 24. Mai 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag in § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankversicherung verordnet werden darf.

Der Gemeinsame Bundesausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. April 2006 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten:

„Positronenemissionstomographie (PET)“

„Kombinationsverfahren PET-CT“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o. g. Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adressen zu senden:

für PET PET@g-ba.de

für PET-CT PET-CT@g-ba.de

Stellungnahmen zu den Beratungsthemen PET und PET-CT können ggf. zusammen eingereicht werden. Stellungnahmen zu diesen Beratungsthemen, die bereits zum Bewertungsverfahren im stationären Sektor eingereicht wurden, werden berücksichtigt und brauchen daher nicht erneut eingereicht zu werden.

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Anfrage:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 24. Mai 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. H e s s

A-4.4 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
*Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV*

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Berlin, 19. August 2016
AZ 213 – 21432-33
213 – 21432-34

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. Juni 2016

hier: 1. **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung**
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
2. **Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:**
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 16. Juni 2016 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und über eine Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

A-4.5 Vom Beschluss abweichende Beschlusssentwürfe und ihre Begründungen von DKG/PatV

A-4.5.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Bewertungsverfahren gemäß § 137c Abs. 1 SGB V)

A-4.5.1.1 Beschlusssentwurf

Position DKG/PatV

Beschlusssentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird unter Nummer 3 nach Nummer 3.5 folgende Nummer 3.6 angefügt:
 - „3.6 Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-4.5.1.2 Tragende Gründe

Position DKG / PatV



Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung (KHMe):
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim
rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

Vom tt. mmmmm 201x

Inhalt

1. Rechtsgrundlagen	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1 Hintergrund	3
2.2 Medizinische Grundlagen.....	4
2.3 Evidenzlage und Potenzialbewertung zum Zeitpunkt der Erstellung des Aussetzungsbeschlusses und der Erprobungs-Richtlinien	4
3. Würdigung der Stellungnahmen von 2014.....	9
4. Würdigung der Stellungnahmen von 2015.....	11
5. Bürokratiekostenermittlung	11
6. Verfahrensablauf	11
7. Fazit	13

1. Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V, sofern nicht aufgrund laufender Studien eine Aussetzung nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Frage kommt. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nach Bewertung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird, beschließt der G-BA eine entsprechende Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Im März 2003 bzw. Januar 2006 wurden Anträge auf Überprüfung der PET; PET/CT gemäß §§ 137c Abs. 1 bzw. 135 Abs. 1 SGB V zu insgesamt 17 verschiedenen Indikationsbereichen gestellt. Diese umfassten u. a. auch den Einsatz der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom. Die Beratungen erfolgten anhand eines Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ([IQWiG], vom 28.08.2012)¹, Leitlinienrecherchen, Suchen in Studienregistern und anhand eines Fachgesprächs mit Sachverständigen am 15.08.2013.

In der Folge kam der G-BA zu dem Zwischenergebnis, dass der Nutzen der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Deshalb wurden gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 2 VerfO ein Entwurf zur Änderung der KHMe-RL mit dem Ziel der Aussetzung des Bewertungsverfahrens und gleichzeitig die Entwürfe von möglichen Erprobungs-Richtlinien erarbeitet. In einer Erprobungs-Richtlinie sollte die Bedeutung des PET; PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik und in der zweiten die Therapiesteuerung bei Rezidivverdacht untersucht werden. Eine Aussetzung nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO scheidet in Ermangelung laufender bzw. geplanter Studien, die in der Lage gewesen wären, den benötigten Nutzenbeleg zu erbringen, aus.

Grundlage dieser Beschlussvorhaben war die Annahme, dass gemäß des Grundsatzes des 2. Kap. § 13 Abs. 2 Satz 2 VerfO, nach dem für den Nutzenbeleg einer Methode möglichst Studien der Evidenzstufe I gemäß 2. Kap. § 11 Abs. 2 VerfO (systematische Übersichtsarbeiten von randomisiert kontrollierten Studien [RCTs], RCTs oder andere Interventionsstudien) heranzuziehen und durchführbar sind, für die gegenständliche Methode als erfüllbar und angemessen erschienen.

Diese Beschlussvorhaben wurden 2014 in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren vor Entscheidungen des G-BA eingebracht und die eingegangenen Stellungnahmen im weiteren Verlauf gewürdigt. Nach Auswertung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens kommt der G-BA nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode durch Unterlagen dieser Evidenzstufe zu belegen, unangemessen ist. Basierend auf der Feststellung

¹ IQWiG-Berichte – Nr. 140. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom. Abschlussbericht. Auftrag: D06-01C Version: 1.0 Stand: 28.08.2012.

der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz und der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

Eine ausführliche Begründung für dieses Vorgehen und eine detaillierte Auseinandersetzung mit den o. g. Stellungnahmen werden im Folgenden dargestellt.

2.2 Medizinische Grundlagen

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das die Verstoffwechslung in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen misst und so Lokalisationen erhöhter Stoffwechselaktivität anzeigt. Dabei wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordesoxyglukose (FDG) als sog. „Tracer“ verwendet. Da eine bösartige Neoplasie (Neubildung), darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist, kann eine erhöhte, mit Hilfe der PET erkennbare FDG-Konzentration an bestimmten Lokalisationen auf Tumoraktivität hindeuten. Allerdings ist ein positiver Befund nicht sicher malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen. Aktuell werden meist kombinierte PET/CT-Geräte verwendet, die seit dem Jahr 2001 auf dem Markt sind.² Damit soll eine präzisere Lokalisierung der PET-Befunde erreicht werden, als bei einem Verfahren der nachträglichen Fusionierung von PET- und CT-Aufnahmen. Neben zahlreichen anderen Indikationen wird die PET; PET/CT auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom international angewandt.³

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes⁴ ist Darmkrebs bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung und stellt mit über 62.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr einen der häufigsten malignen Tumoren in Deutschland dar. 85-90 % der Rezidive treten in den ersten fünf Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms (KRK) auf, sodass die Nachsorge nach der Tumorentfernung in der Regel bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt wird.

2.3 Evidenzlage und Potenzialbewertung zum Zeitpunkt der Erstellung des Aussetzungsbeschlusses und der Erprobungs-Richtlinien

Als Grundlage für die Methodenbewertung und erste Einschätzung über eine mögliche Erprobung lagen ein IQWiG-Bericht aus dem Jahre 2012,¹ eine S-3-Leitlinie² und eine Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵ aus dem Jahre 2013, ein systematisches Review von Lu et al. 2013⁶ sowie das Ergebnis einer Expertenanhörung vom 15.08.2013 mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit, Potenzialabschätzung und daraus resultierender Erprobung durch den G-BA vor. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sind den im Folgenden dargestellten Ausführungen zur S3-Leitlinie angefügt.

Das IQWiG kommt in seinem Abschlussbericht vom 28.02.2012⁷ zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden Kolorek-

² Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/wgi/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Wissenschaftlicher Fachgesellschaften/ AWMF, 2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

⁴ Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe, 2013), Gesundheitsberichterstattung des Bundes

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

⁶ Lu YY, Chen J-H, Chien C-R, Chen W T-L, Tsai S-C, Lin W-Y, Kao C-H: Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis (2013) 28:1039–1047

⁷ s. Fußnote 1, S. xiv

talkarzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann. Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte beruht auf fünf eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien. Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik (meist CT) zur Erkennung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bleibt laut IQWiG die Frage, wie sich diese höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt und damit die Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet. So fordert das IQWiG Ergebnisse methodisch hochwertiger (prospektiv vergleichender) Studien, um die Evidenzlücke zwischen den diagnostischen Klassifizierungseigenschaften und den Auswirkungen damit verbundener Therapiekonsequenzen für patientenrelevante Belange verlässlich bewerten zu können.¹

Die **S3-Leitlinie der AWMF³** bezieht sich maßgeblich auf den IQWiG-Bericht und gibt darüber hinaus hinsichtlich präoperativer Ausbreitungsdiagnostik die Empfehlung ab, dass eine PET-CT bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden kann (Empfehlungsgrad 0 („kann“); Level of Evidence 2b). Zudem soll eine PET-CT nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden, da die Sensitivität deutlich reduziert ist (Empfehlungsgrad A („soll“); Level of Evidence 2b) – wie eine Reihe von Untersuchungen zeigen.

Zur Frage der höheren Testgüte der PET-Diagnostik zieht die S3-Leitlinie der AWMF³ die Aussagen des IQWiG heran und führt weiterhin aus, dass zur Frage des patientenrelevanten Nutzens der PET/PET-CT bislang zwei RCT vorliegen.^{6,7} Demnach hat eine ergänzende PET; PET/CT bei Patienten vor Resektion von Lebermetastasen eines KRK keinen Einfluss auf das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben. Ob die ergänzende PET/CT-Untersuchung überflüssige Laparotomien als klinisch relevanten Endpunkt vermeiden kann, ist nicht vollständig geklärt. Die hier konsentrierte Empfehlung stützt sich vor allem auf die voll publizierte Studie von Ruers,⁸ die jedoch methodische Schwächen aufweist, da der bei der Studienplanung genannte primäre Studienendpunkt von dem in der Publikation angegebenen abwich (ursprünglicher Endpunkt: Rate der Patienten, die nach 9 Monaten krankheitsfrei sind). In dieser Studie wurden 150 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die zur Resektion vorgesehen waren, in zwei Arme randomisiert, CT oder CT plus 18F-FDG PET. Das primäre Studienziel wurde in der Publikation angegeben als die Rate an überflüssigen Laparotomien, die durch die PET; PET/CT eingespart werden kann. Dieser Endpunkt ist für den Patienten relevant. Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied im Überleben, jedoch eine signifikante Verringerung der Zahl „überflüssiger Laparotomien“ im PET-Arm. So war im Kontrollarm die Rate an überflüssigen Laparotomien 45 %, im PET-Arm 28 %. Dies entsprach einer Risikoreduktion von 38 % mit sehr großem Konfidenzintervall (95 % CI, 4-60 %, p = 0.042). Die Autoren schlussfolgern, dass man mit einer zusätzlichen PET vor Lebermetastasenresektion einem von sechs Patienten die Laparotomie ersparen könnte.

Die zweite in der Leitlinie genannte Studie untersuchte als multizentrische randomisierte Studie ebenfalls diese Fragestellung, war zu diesem Zeitpunkt allerdings nur als Abstract erhältlich.⁹ Endpunkt dieser Studie war die Änderung im Patientenmanagement nach PET-Diagnostik (nicht durchgeführte OP wegen zusätzlicher Befunde oder Ausweitung der OP im Vergleich zur Intervention ohne/vor der PET-Diagnostik) in einem 2:1 randomisierten Design bei Patienten mit KRK, die für eine Leberresektion bei Lebermetastasen geeignet erschienen. Es wurden 404 Patienten randomisiert (270 Patienten im PET/CT-Arm, 134 Patienten ohne PET/CT). Man fand keinen Unterschied hinsichtlich der Managementänderung zwischen beiden Armen. Der Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings hatten - soweit dies aus der Präsentation zu erheben war - ca. 70 % der

⁸ Ruers, T.J., et al. (2009): Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 50(7): p. 1036-41.

⁹ Moulton, C.A. (2011): An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol* (suppl): p. abstr 3520.

Patienten vor der PET-Diagnostik eine Chemotherapie erhalten, was die Sensitivität der Untersuchungstechnik deutlich reduziert (s. u.).

In Bezug auf die Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge wird in selbiger Leitlinie ausgeführt, dass die PET, PET-CT und PET-MRT in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert haben (Empfehlungsgrad B; Level of Evidence 4). Zum Einsatz der PET in der Nachsorge existieren laut Leitlinie nur wenige Daten. Die Mehrzahl der Studien schließt nur Patienten mit Verdacht auf Rezidiv ein und überprüft bei diesen die Wertigkeit der PET. Der Literatursuche zur Routine-Nachsorge in der Leitlinie hingegen liege der Einsatz bei asymptomatischen Patienten ohne Verdacht auf Rezidiv zugrunde. In der Leitlinie werden dazu zwei RCT mit widersprüchlichen Aussagen angeführt: In einer randomisierten Studie¹⁰ mit sehr engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen (körperliche Untersuchung, Tumormarker, konventionelle Bildgebung einschließlich Ultraschall, Röntgen-Thorax, Abdomen-CT) wurden durch eine zusätzliche PET nach 9 und 15 Monaten Rezidive früher erkannt und konnten häufiger R0-reseziert werden. Das zweite RCT ist nicht abschließend beurteilbar, da die Studie vorzeitig mit Erscheinen einer neuen PET-CT-Generation abgebrochen worden sei. Darin konnten Rezidive zwar früher erkannt werden, eine Aussage zum besseren Überleben war allerdings nicht möglich. Auch mussten falsch-positive Befunde antizipiert werden, die zu unnötigen invasiven Maßnahmen führten.

Darüber hinaus wird in der S3-Leitlinie auf die CEA (Carcinoembryonic antigen)-Messung in der Routine-Nachsorge Bezug genommen: „Die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Tumorstadium“ (Empfehlungsgrad B („sollte“), Level of Evidence 4). Entsprechend weist die S3-Leitlinie zur Abklärung eines Verdachts auf Rezidiv in Form eines erhöhten CEA-Wertes in der Nachsorge explizit darauf hin, dass bildgebende Verfahren und gegebenenfalls 18-FDG-PET dafür einzusetzen sind (S. 184). Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{11,12}

Zudem ist das bereits oben erwähnte, noch aktuellere Review von Lu et al. 2013 zu ergänzen,⁵ welches auf Grundlage von 11 Studien zu dem Schluss kommt, dass die PET eine hohe Testgüte zur Rezidiverkennung in der speziellen Situation eines CEA-Anstiegs aufweist (Evidenzstufe IIa der VerFO). Der gezielte Einsatz der PET; PET/CT in der speziellen Subgruppe von Patienten/innen mit unklarem CEA-Anstieg ist somit als besondere Ausnahme von der sonstigen Zurückhaltung ggü. der PET-Diagnostik in der programmierten Nachsorge definiert, was anhand des mittleren Empfehlungsgrads mit entsprechenden Restunsicherheiten verbunden ist.

Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network⁴ vom November 2013 kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die o.g. S3-Leitlinie. Demnach kann die PET; PET/CT im Rahmen abgestufter Diagnostik eine Option beim kolorektalem Karzinom 1.) mit einem bestätigtem Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv darstellen; in der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten wird sie ebenfalls nicht empfohlen. Dabei handelt es sich bei den Patienten mit (1.) bestätigtem Rezidiv um das Kollektiv mit KRK nach R0-Resektion und Rezidiv in Form von Fernmetastasen (insbesondere Lebermetastasen), welche nach konventioneller Diagnostik bereits bestätigt worden sind (CT von Thorax, Abdomen und Becken, MRT oder Biopsie). Hier kann die PET; PET/CT zur Frage der Resektabilität nach S3-Leitlinie und NCCN zusätzlich Anwendung finden. Bei den Patienten mit 2.) begründetem Verdacht auf Rezidiv handelt es sich um das Kollektiv mit KRK nach R0-Resektion, welches einen CEA-Anstieg mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik aufweist (körperliche Untersuchung, Koloskopie, CT von Thorax, Ab-

¹⁰ Sobhani, I., et al., Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. Br J Cancer, 2008. 98(5): p. 875-80.

¹¹ Huebner, R.H., et al., A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med, 2000. 41(7): p. 1177-89.

¹² Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2003. 125(4): p. 1235-45.

domen und Becken). Hier kann nach NCCN die PET; PET/CT zusätzlich neben der herkömmlichen Diagnostik Anwendung finden; bei negativem Befund erfolgen weitere dreimonatige Kontrollen mittels konventioneller Diagnostik (CT von Thorax, Abdomen, Becken) und zusätzlich mittels PET; PET/CT. Diese Empfehlung folgt der Logik, dass der CEA-Anstieg ein starker Prädiktor für Rezidive darstellt,^{3,4} der bei unklaren Befunden, d.h. bei Versagen der konventionellen Bildgebung eine weiterführende PET-Untersuchung in Betracht ziehen lässt. Zudem liegt bereits ein RCT zur Routine-Nachsorge vor, welches eine signifikant frühere Rezidiverkennung durch zusätzliche PET; PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik ohne PET; PET/CT zeigt, wenngleich diese Studie nicht auf Patienten/innen mit Verdacht auf Rezidiv beschränkt ist, sondern alle Nachsorgepatienten/innen umfasst.⁸

Die **Sachverständigenanhörung am 15.08.2013** bestätigte zunächst die Auffassung des G-BA, dass die PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt – dies insbesondere bezogen auf die Frage der kurativen Operabilität bei Fernmetastasen. Wenngleich der patientenrelevante Nutzen in RCT bislang nicht hinreichend bewiesen sei, äußerten einige Experten Bedenken, ob sich Patienten bei sachgerechter Aufklärung in ausreichender Zahl zukünftig randomisieren lassen würden, d.h. in eine Gruppe mit PET-Diagnostik als auch in eine Kontrollgruppe ohne PET-Diagnostik, da sich die diagnostische Güte überlegen zeige, Hinweise eines patientenrelevanten Nutzen aus RCT vorlägen und das Verfahren bereits Anwendung finde. So seien auch weitere, beobachtende Designs für eine Erprobung in Betracht zu ziehen, ohne die PET; PET/CT einzelnen Patienten vorzuenthalten. Außerdem wurde angeführt, dass bei Durchführung eines RCT zu einer multimodalen Intervention im Sinne der diagnostisch-therapeutischen Einheit nur dann spezifische Effekte der PET-Diagnostik herausgearbeitet werden könnten, wenn alle anderen Module, insbesondere die Therapie, einheitlich durchgeführt werden, was aus medizinischen Gründen in der Praxis nicht zu gewährleisten sei. Demgegenüber wurde von anderen Experten eine randomisierte kontrollierte Erprobungsstudie (Evidenzstufe Ib gemäß § 11 VerfO) beim rezidivierenden KRK für machbar und wissenschaftlich erforderlich gehalten – zumal bereits RCT, obgleich ergebnisunsichere, dazu durchgeführt worden seien.

Zudem wurde neben dem Potenzial der PET-Diagnostik beim KRK mit bestätigtem Rezidiv auch das Potenzial bei Verdacht auf Rezidiv im Rahmen eines unklaren CEA-Anstiegs von den Sachverständigen bestätigt. Die Ausführungen in der vorgenannten NCCN-Leitlinie spiegeln sich somit auch in der Expertenanhörung wider. Eine Standardversorgung mit PET in der Routine-Nachsorge wurde allerdings – wie in der S3- und NCCN-Leitlinie zuvor dargestellt – ebenfalls nicht empfohlen.

Darüber hinaus erbrachte die Expertenanhörung verschiedene Hinweise und Aspekte zur konkreten Ausgestaltung von Erprobungsstudien hinsichtlich Präzisierung von Teilfragestellungen, Design, Population, Intervention, Kontrollen und Outcomes, so dass die Planbarkeit einer Erprobungsstudie gegeben erschien, deren Eckpunkte in den initial angedachten Erprobungsrichtlinien unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Anhörungsergebnisse Niederschlag fand.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf einen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau zeigen, das Potenzial einer Behandlungsalternative besteht. Dies umfasst KRK mit bestätigtem Rezidiv als auch Verdacht auf Rezidiv. Restunsicherheiten bestanden vor allem bezüglich der von einigen Sachverständigen infrage gestellten ethischen Vertretbarkeit einer Randomisierung.

Thematisch relevante laufende RCT mit offenen Ergebnissen waren dem G-BA auf Basis vorgenannter Evidenzgrundlagen nicht bekannt.

Hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit blieb festzuhalten, dass die Erkennung von aufgetretenen Rezidiven kolorektaler Karzinome und deren adäquate Behandlung zweifelsohne erforderlich ist, da bei Nicht-Erkennung bzw. Nicht-Behandlung vom Fortschreiten einer lebensbedrohlichen Erkrankung auszugehen ist. In Bezug auf die Anwendung der PET; PET/CT ist in diesem

Kontext die Fragestellung relevant, ob die PET; PET/CT zu besseren patientenrelevanten Ergebnissen führt als andere Verfahren (u. a. CT und MRT) bzw. ohne zusätzliche Anwendung der PET; PET/CT. Dabei ist die Fragestellung einer präoperativen Abklärung der Metastasierung von besonderer Relevanz, da bei Patientinnen und Patienten mit (rezidiviertem) kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-) reseziert werden, 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50 % aufweisen,³ die bei Resektion von Lebermetastasen 25 bis 40 % und bei nicht operierten Patienten lediglich 3 % betragen.³ Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen,¹³ wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass die Unterschiede zwischen der erhöhten Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Metastasen erfolgreich reseziert werden konnten und solchen, bei denen dies nicht möglich war oder ein solcher Versuch nicht unternommen werden konnte, teilweise auch auf Selektionseffekten basieren könnten: Patientinnen und Patienten, deren Metastasen (erfolgreich) reseziert wurden, haben möglicherweise auch aus anderen Gründen eine günstigere Prognose. Das Ausmaß der beobachteten Effekte spricht jedoch für einen substantziellen Beitrag der Metastasenresektion. Auch von neueren, systemischen (Chemo-) Therapien kann ein vergleichbarer Erfolg bei Patientinnen und Patienten, bei denen keine Metastasenresektion durchgeführt wurde, nicht erwartet werden, wie auch in dem durch den G-BA durchgeführten Sachverständigengespräch deutlich wurde. Eingriffe zur Metastasenresektion sind allerdings mit einem erheblichen perioperativen Mortalitätsrisiko verbunden (2-8 %).³

Darüber hinaus ist es in der Nachsorge wichtig, Rezidive möglichst frühzeitig zu erkennen, um adäquate Therapien rechtzeitig einzuleiten. Während in der Routineversorgung bei asymptomatischen Patienten keine Empfehlung zum Einsatz der PET-Diagnostik gegeben wird, kann die PET; PET/CT bei CEA-Anstieg mit unklaren bzw. negativen Befunden in der konventionellen Bildgebung in Betracht gezogen werden.^{3,4} Im Ergebnis ließ sich festhalten, dass weiterführende diagnostische Möglichkeiten zur Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig sind. Welchen Stellenwert PET; PET/CT-Untersuchungen hierbei besitzen, unterlag zu diesem Zeitpunkt aus Sicht des G-BA noch Unsicherheiten.

Gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 2 VerfO hat der G-BA eine Erprobungsstudie zu initiieren, wenn der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial erforderlichen Behandlungsmethode nach § 137c SGB V bietet. Die Potenzialbewertung erfolgt auf Grundlage des 2. Kap. § 14 Abs. 3 VerfO. Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Zudem ergibt sich das Potenzial einer Erprobung ergänzend zu Abs. 3 gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 4 VerfO insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine hochwertige Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Aufgrund günstiger Ergebnisse zur Testgüte und der Ergebnisse von zwei bereits durchgeführten randomisierten Studien wurde angenommen, dass bessere patientenrelevante Endpunkte bei Diagnostik und Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms unter Verwendung der PET; PET/CT zur Entscheidungsfindung über die weitere Therapie resultieren könnten - dies insbesondere bezogen auf eine mögliche bzw. erfolgsversprechende Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen gegenüber einer systemischen Therapie und bei Verdacht auf ein Rezidiv.

Zudem wurde davon ausgegangen, dass eine hochwertige Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt,

¹³ Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4575-80.

da insbesondere randomisierte kontrollierte Studien im Rahmen dieser und anderer Indikationen zur Bildgebung mit PET bzw. PET/CT vorlagen¹⁴ und eine Studie somit grundsätzlich machbar erschien.

In den Erprobungsstudien sollte eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET; PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET; PET/CT vergleichend untersucht werden, da nach 2. Kap. § 13 Abs. 2 Verfo der Nutzen, soweit möglich, durch solche Studien der Evidenzstufe I zu belegen sind. Die Zweifel an einer ethisch vertretbaren Randomisierung aus der Sachverständigenanhörung aufgreifend, führte der Entwurf der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und Patientenvertretung (PatV) für die Erprobungs-Richtlinien aber Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns auf, indem ein RCT von DKG und PatV nicht zwingend gefordert wurde. Zusammenfassend stellte der G-BA zu diesem Zeitpunkt fest, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Ergebnissen aus bereits durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau aufzeigten, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für eine Erprobung besteht. Dies bezog sich auf die Diagnostik bei bestätigtem Rezidiv und bei Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei unklarer oder negativer konventioneller Bildgebung. Es war auch nicht erkennbar, dass derartige Studien bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befanden, so dass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 Verfo nicht in Betracht gezogen wurde.

3. Würdigung der Stellungnahmen von 2014

Nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens und eingehender Prüfung und Befassung mit den ebenso umfänglichen wie differenzierten Stellungnahmen rückt der G-BA aufgrund begründeter Kritik der Fachwelt hinsichtlich der Notwendigkeit und Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie ab, da selbst der als Kompromiss zu wertende Entwurf der DKG und PatV mit Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns nicht angemessen erscheint.

Wie im Kap. A-5.1 der „Dokumentation und Auswertung der Stellungnahmeverfahren 2014 und 2015“ ausführlich dargelegt, sind die im Stellungnahmeverfahren und in der Expertenanhörung genannten Ausführungen einschließlich der Gründe für die Ablehnung einer Erprobungsstudie als gerechtfertigt zu erachten und zu berücksichtigen. Insbesondere die Ablehnung aufgrund fehlender wissenschaftlicher Erforderlichkeit, ethischer Bedenken, mangelnder Durchführbarkeit, Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit wird nun vom G-BA vollumfänglich nachvollzogen.

Mehrere Stellungnehmer weisen darauf hin, dass der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET bereits auf Evidenzstufe IIa nachgewiesen wurde und auch Studien der Evidenzstufe Ib (RCT) existieren, die in Richtung Nutzen weisen. Der G-BA hatte sich in Kenntnis dieser Studienlage und aufgrund der damit verbundenen bestehenden Restunsicherheiten, die sich hauptsächlich aufgrund von Mängeln im Studiendesign ergaben, zunächst entschlossen, diese Evidenzlücke mit einer höherwertigen Erprobungsstudie zu schließen. Die von den Stellungnehmern aber nun angeführten Argumente zeigen auf, dass diese Evidenzlücke sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht schließen lassen wird, und dass die vorhandene Evidenz als bestmögliche Evidenz zu werten ist.

Nachfolgend werden die Hauptkritikpunkte – auch unter Einbezug der am 25.09.2014 stattgefundenen, mündlichen Anhörung der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens – zusammengefasst. Insbesondere folgende Argumente wurden für den G-BA nachvollziehbar aufgeführt, die eine Erprobungsstudie für nicht sachgerecht einschätzen lassen:

¹⁴ Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grossefinger R, Hausner E, Sauerland S, Lange S. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. J Nucl Med. 2012 Jul;53(7):1016-25.

- Bestrebungen der Fachwelt, eine derartige Studie europaweit zu initiieren, seien bereits gescheitert. Als Hauptgründe werden hier angeführt, dass diese wissenschaftliche Fragestellung von Klinikern und maßgeblichen Wissenschaftlern auf diesem Gebiet als bereits beantwortet gilt und daher eine Randomisierung in einen Studienarm ohne PET/PET-CT als ethisch nicht vertretbar eingestuft worden ist. Dass die Anwendung der PET-Diagnostik in zahlreichen internationalen und nationalen Leitlinien als Option empfohlen wird, erschwere die Akzeptanz einer derartigen Studie bei Kollegen aus dem Ausland. International wird die PET-Diagnostik seit Jahren in vielen Ländern bei beiden Teilindikationen eingesetzt und vergütet. So wird die PET; PET/CT neben zahlreichen anderen Indikationen auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom international angewandt. Selbst die US-amerikanischen Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) haben PET-Untersuchungen diagnoseübergreifend weitgehend im Leistungskatalog ihrer restriktiven staatlichen Gesundheitsversorgung berücksichtigt, wobei der PET-Einsatz beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom bereits 2005 leistungsrechtlich anerkannt worden ist.^{15,16}
- Aufgrund der engen Indikationsstellung im klinischen Kontext (PET-Einsatz, wenn Standarddiagnostik nicht ausreichend aussagekräftig, um weitere Behandlung effizient zu gestalten) würde die Studie, vor allem wenn sie nur auf Deutschland begrenzt wäre, aufgrund der geringen Fallzahlen an mangelnder Rekrutierbarkeit scheitern. Die Stellungnehmer können aufgrund fehlender systematischer Erhebung die Fallzahlen nicht genau benennen aber schätzen mit großer Sicherheit ein, dass es sich dabei nur um wenige Patienten handelt. Und diese wenige Patienten würden in der überwiegenden Anzahl mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Randomisierung, die nach natürlich sachgerechtem und, umfassendem Aufklärungsgespräch stattfinden könne, nicht zustimmen. Hinzu komme der Aspekt, dass Patienten erfahrungsgemäß eher an Therapieoptimierungsstudien interessiert sind, daher auch aufgrund von einer Vielzahl „konkurrierender“ Studien auf diesem Gebiet der Einschluss von Patienten in eine Diagnostikstudie weiter limitiert werden würde.
- Bei Untersuchung einer multimodalen Intervention zur diagnostisch-therapeutischen Einheit könnten nur unter bestimmten Bedingungen spezifische PET-Effekte herausgearbeitet werden. Dies wäre z. B. der Fall, wenn alle anderen Maßnahmen, insbesondere die Therapien, bei allen Studienpatienten einheitlich durchgeführt würden, was in der Rezidivsituation und dem heterogenen Patientenkollektiv nicht zu gewährleisten sei. Eine zweite Möglichkeit wäre, eine Randomisierung über Stratifikationsmerkmale, die eine gleiche Verteilung von Patientenmerkmalen in beide Arme gewährleisten soll, durchzuführen. Dies wäre nicht unmöglich, stellte aber, auch in Bezug auf noch höher angelegte Rekrutierungszahlen, eine große Herausforderung dar. Eine derartige Randomisierung würde oft in Arzneimittelstudien erfolgen, erfordere dort in der Regel aber mehrere Tausend Patienten.
- Der in den Beschlussentwürfen vorgesehene Endpunkt Gesamtüberleben sei wissenschaftlich und klinisch abzulehnen, da dieser durch Diagnostik nicht direkt beeinflusst werden könne. Sachgerecht wäre die Festlegung von Therapiemanagementänderungen - basierend auf einer vernünftigen Diagnostik und operativen Indikationsstellung- als primären Endpunkt, was aber angesichts der bereits vorhandenen Evidenzlage die Aussagekraft stark limitieren und für eine abschließende Nutzenbewertung nicht die vom G-BA erwünschte Zusatzinformation liefern würde.
- Aus Sicht der Strahlenschutzkommission sei diese Methode über rechtfertigende Indikation lt. Röntgenverordnung abgedeckt und einsetzbar. Es sei nicht zu vertreten, eine Studie zu initiieren, die mehrere Jahre braucht, um die Indikationsstellung in diesem speziellen

¹⁵ Subcommittee, Medicare Coverage Advisory Committee/Operations and Methodology. Process for Evaluation of Effectiveness and Committee Operations. Appendix: Guidelines for Evaluating Diagnostic Tests. 2006. Internet: <http://www.cms.hhs.gov/FACA/Downloads/recommendations.pdf> (Zugriff am 25.03.2010).

¹⁶ Medicare National Coverage Determinations Manual. 2014. Internet: http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/downloads/ncd103c1_part4.pdf (Zugriff: 11.09.2014)

und schmalen klinischen Setting rechtfertigen zu können, und dadurch viele Jahre Patienten dieses Diagnostikum vorzuenthalten. Einer Randomisierung könne sie unter Berücksichtigung von Strahlenschutzaspekten nicht zustimmen, da diese vor einer Strahlenexposition individuelle klinische Fallkonstellationen nicht berücksichtige, die in diesem Setting aber das Entscheidende seien.

Aufgrund der 2014 schriftlich und mündlich vorgetragene(n) Stellungnahmen kommt der G-BA nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode in der hier adressierten Indikationsstellung durch Unterlagen der Evidenzstufe I zu belegen, unangemessen ist und führt die Nutzen-Schaden-Abwägung deshalb aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen durch. Studienergebnisse niedrigerer Evidenzstufen lagen bereits vor und waren Gegenstand der oben geschilderten Bewertung; die Verwendung dieser Unterlagen ist auch mit Blick auf die hierfür geltenden spezifischen Vorgaben der Sätze 5 und 6 des 2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO insbesondere mit Blick auf die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten, die mit einem Wirksamkeitsnachweis niedrigerer Aussagekraft einhergehen, vertretbar.

Basierend auf der Feststellung der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz und der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

4. Würdigung der Stellungnahmen von 2015

Da im G-BA aber auch eine andere, gegenüber dem ersten Stellungnahmeverfahren geänderte Position gegenwärtig war, die nicht unmittelbar als Konsequenz des ersten Stellungnahmeverfahrens zu werten ist, wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren im G-BA notwendig. Auch das Ergebnis dieser Anhörung, das hier vollständigheitshalber aufgeführt ist, untermauert den vorliegenden Beschluss. Zusammenfassend ist hier zu konstatieren, dass die maßgeblichen Positionen aus dem ersten Stellungnahmeverfahren aufrechterhalten bzw. bestätigt werden und der vorliegende Beschluss diese vollumfänglich berücksichtigt.

5. Bürokratiekostenermittlung

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne Anlage II zum 1. Kapitel der VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
14.03.2003		Antrag des Verbands der Angestellten-Krankenkassen e.V. (vdak) nach § 137c Absatz 1 SGB V für die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom im Rahmen von insgesamt 17 Indikationen
26.03.2003	Ausschuss Krankenhaus	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
29.04.2003	Ausschuss Krankenhaus	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.08.2006	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerFO
28.08.2012		Eingang des IQWiG-Abschlussberichts beim G-BA zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
18.04.2013	Plenum	Der G-BA entscheidet, dass u. a. das PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V geeignet ist.
28.11.2013	UA MB	Ermittlung der betroffenen Medizinproduktehersteller
30.01.2014	UA MB	Ermittlung von kostentragenden Unternehmen
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO) über eine Änderung der KHMe-RL sowie der MVV-RL und zu zwei Fragestellungen zur Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
25.09.2014	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
25.09.2014	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
29.10.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO) über eine Änderung der KHMe-RL, eine Änderung der MVV-RL und über eine Erprobungs-Richtlinie
05.11.2015	Plenum	Gewillkürte SN-Rechte für kostentragende Unternehmen, die nicht Medizinprodukte Hersteller sind Bestimmung der an der Kostentragung zu Beteiligten (§ 5 Abs. 1 KostO)
14.01.2016	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
28.04.2016	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
16.06.2016	G-BA	Beratung zum weiteren Vorgehen
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerFO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

7. Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der VerfO ist der G-BA zu folgender Entscheidung gelangt:

In der Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die gegenständliche Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und ist deshalb in Anlage I der KHMe-RL aufzunehmen.

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-4.5.2 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Bewertungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V)

A-4.5.2.1 Beschlussentwurf

Position DKG/PatV

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, in der Fassung vom xx. xx. xx (BAz xxxx S. xxxx), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird unter Nummer 14 in § 1 nach Nummer 6 folgende Nummer 7 angefügt:

„7. Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom“

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

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-4.5.2.2 Tragende Gründe

Position DKG / PatV



Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden
vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim
rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

Vom tt. mmmn 201x

Position DKG / PatV

Inhalt

1. Rechtsgrundlagen	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1 Hintergrund	3
2.2 Medizinische Grundlagen.....	4
2.3 Evidenzlage und Potenzialbewertung zum Zeitpunkt der Erstellung des Aussetzungsbeschlusses und der Erprobungs-Richtlinien	4
3. Würdigung der Stellungnahmen von 2014.....	9
4. Würdigung der Stellungnahmen von 2015/16.....	11
5. Verfahrensablauf	11
6. Fazit	12

Position DKG / PatV**1. Rechtsgrundlagen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V, sofern nicht aufgrund laufender Studien eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) in Frage kommt.

2. Eckpunkte der Entscheidung**2.1 Hintergrund**

Im März 2003 bzw. Januar 2006 wurden Anträge auf Überprüfung der Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) gemäß §§ 137c Abs. 1 bzw. 135 Abs. 1 SGB V zu insgesamt 17 verschiedenen Indikationsbereichen gestellt. Diese umfassten u. a. auch den Einsatz der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom. Die Beratungen erfolgten anhand eines Abschlussberichts des IQWiG (vom 28.08.2012)¹, Leitlinienrecherchen, Suchen in Studienregistern und anhand eines Fachgesprächs mit Sachverständigen am 15.08.2013.

In der Folge kam der G-BA zu dem Zwischenergebnis, dass der Nutzen der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Deshalb wurden gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 2 VerfO ein Entwurf zur Änderung der MVV-RL mit dem Ziel der Aussetzung des Bewertungsverfahrens und gleichzeitig die Entwürfe von möglichen Erprobungs-Richtlinien erarbeitet. In einer Erprobungs-Richtlinie sollte die Bedeutung des PET; PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik und in der zweiten die Therapiesteuerung bei Rezidivverdacht untersucht werden. Eine Aussetzung nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO schied in Ermangelung laufender bzw. geplanter Studien, die in der Lage gewesen wären, den benötigten Nutzenbeleg zu erbringen, aus.

Grundlage dieser Beschlussvorhaben war die Annahme, dass gemäß des Grundsatzes des 2. Kap. § 13 Abs. 2 Satz 2 VerfO, nach dem für den Nutzenbeleg einer Methode möglichst Studien der Evidenzstufe I gemäß 2. Kap. § 11 Abs. 2 VerfO (systematische Übersichtsarbeiten von randomisiert kontrollierten Studien [RCTs], RCTs oder andere Interventionsstudien) heranzuziehen und durchführbar sind, für die gegenständliche Methode als erfüllbar und angemessen erschien.

Diese Beschlussvorhaben wurden 2014 in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren vor Entscheidungen des G-BA eingebracht und die eingegangenen Stellungnahmen im weiteren Verlauf gewürdigt. Nach Auswertung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens kommt der G-BA nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode durch Unterlagen dieser Evidenzstufe zu belegen, unangemessen ist. Basierend auf der Feststellung der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz und der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

Eine ausführliche Begründung für dieses Vorgehen und eine detaillierte Auseinandersetzung mit den o. g. Stellungnahmen werden im Folgenden dargestellt.

¹ IQWiG-Berichte – Nr. 140. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom. Abschlussbericht. Auftrag: D06-01C Version: 1.0 Stand: 28.08.2012.

Position DKG / PatV

2.2 Medizinische Grundlagen

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das die Verstoffwechslung in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen misst und so Lokalisationen erhöhter Stoffwechselaktivität anzeigt. Dabei wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordeoxyglukose (FDG) als sog. „Tracer“ verwendet. Da eine bösartige Neoplasie (Neubildung), darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist, kann eine erhöhte, mit Hilfe der PET erkennbare FDG-Konzentration an bestimmten Lokalisationen auf Tumoraktivität hindeuten. Allerdings ist ein positiver Befund nicht sicher malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen. Aktuell werden meist kombinierte PET/CT-Geräte verwendet, die seit dem Jahr 2001 auf dem Markt sind.² Damit soll eine präzisere Lokalisierung der PET-Befunde erreicht werden, als bei einem Verfahren der nachträglichen Fusionierung von PET- und CT-Aufnahmen. Neben zahlreichen anderen Indikationen wird die PET; PET/CT auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom international angewandt.³

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes⁴ ist Darmkrebs bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung und stellt mit über 62.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr einer der häufigsten malignen Tumoren in Deutschland dar. 85-90% der Rezidive treten in den ersten fünf Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms (KRK) auf, sodass die Nachsorge nach der Tumorentfernung in der Regel bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt wird.

2.3 Evidenzlage und Potenzialbewertung zum Zeitpunkt der Erstellung des Aussetzungsbeschlusses und der Erprobungs-Richtlinien

Als Grundlage für die Methodenbewertung und erste Einschätzung über eine mögliche Erprobung lagen ein IQWiG-Bericht aus dem Jahre 2012,¹ eine S-3-Leitlinie² und eine Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵ aus dem Jahre 2013, ein systematisches Review von Lu et al. 2013⁶ sowie das Ergebnis einer Expertenanhörung vom 15.08.2013 mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit, Potenzialabschätzung und daraus resultierender Erprobung durch den G-BA vor. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sind den im Folgenden dargestellten Ausführungen zur S3-Leitlinie angefügt.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kommt in seinem Abschlussbericht vom 28.02.2012 zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden Kolorektalkarzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann. Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte beruht auf fünf eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien. Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik (meist CT) zur Erkennung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bleibt laut IQWiG die Frage, wie sich diese höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt und damit die Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet. So fordert das IQWiG Ergebnisse methodisch hochwertiger (prospektiv vergleichender) Studien, um die Evidenzlücke zwischen den

² Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/wgi/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Wissenschaftlicher Fachgesellschaften/ AWMF, 2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

⁴ Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe, 2013), Gesundheitsberichterstattung des Bundes

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

⁶ Lu YY, Chen J-H, Chien C-R, Chen W T-L, Tsai S-C, Lin W-Y, Kao C-H: Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis (2013) 28:1039–1047

Position DKG / PatV

diagnostischen Klassifizierungseigenschaften und den Auswirkungen damit verbundener Therapiekonsequenzen für patientenrelevante Belange verlässlich bewerten zu können.¹

Die **S3-Leitlinie der AWMF³** bezieht sich maßgeblich auf den IQWiG-Bericht und gibt darüber hinaus hinsichtlich präoperativer Ausbreitungsdiagnostik die Empfehlung ab, dass eine PET-CT bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden kann (Empfehlungsgrad 0 („kann“); Level of Evidence 2b). Zudem soll eine PET-CT nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden, da die Sensitivität deutlich reduziert ist (Empfehlungsgrad A („soll“); Level of Evidence 2b) – wie eine Reihe von Untersuchungen zeigen.

Zur Frage der höheren Testgüte der PET-Diagnostik zieht die S3-Leitlinie der AWMF³ die Aussagen des IQWiG heran und führt weiterhin aus, dass zur Frage des patientenrelevanten Nutzens der PET/PET-CT bislang zwei RCT vorliegen.^{6,7} Demnach hat eine ergänzende PET/PET/CT bei Patienten vor Resektion von Lebermetastasen eines KRK keinen Einfluss auf das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben. Ob die ergänzende PET/CT-Untersuchung überflüssige Laparotomien als klinisch relevanten Endpunkt vermeiden kann, ist nicht vollständig geklärt. Die hier konsentrierte Empfehlung stützt sich vor allem auf die voll publizierte Studie von Ruers,⁷ die jedoch methodische Schwächen aufweist, da der bei der Studienplanung genannte primäre Studienendpunkt von dem in der Publikation angegebenen abwich (ursprünglicher Endpunkt: Rate der Patienten, die nach 9 Monaten krankheitsfrei sind). In dieser Studie wurden 150 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die zur Resektion vorgesehen waren, in zwei Arme randomisiert, CT oder CT plus 18F-FDG PET. Das primäre Studienziel wurde in der Publikation angegeben als die Rate an überflüssigen Laparotomien, die durch die PET; PET/CT eingespart werden kann. Dieser Endpunkt ist für den Patienten relevant. Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied im Überleben, jedoch eine signifikante Verringerung der Zahl „überflüssiger Laparotomien“ im PET-Arm. So war im Kontrollarm die Rate an überflüssigen Laparotomien 45%, im PET-Arm 28%. Dies entsprach einer Risikoreduktion von 38% mit sehr großem Konfidenzintervall (95% CI, 4-60%, p=0.042). Die Autoren schlussfolgern, dass man mit einer zusätzlichen PET vor Lebermetastasenresektion einem von sechs Patienten die Laparotomie ersparen könnte.

Die zweite, in der Leitlinie genannte Studie untersuchte als multizentrische randomisierte Studie ebenfalls diese Fragestellung, war zu diesem Zeitpunkt allerdings nur als Abstract erhältlich.⁸ Endpunkt dieser Studie war die Änderung im Patientenmanagement nach PET-Diagnostik (nicht durchgeführte OP wegen zusätzlicher Befunde oder Ausweitung der OP im Vergleich zur Intervention ohne/vor der PET-Diagnostik) in einem 2:1 randomisierten Design bei Patienten mit KRK, die für eine Leberresektion bei Lebermetastasen geeignet erschienen. Es wurden 404 Patienten randomisiert (270 Patienten im PET/CT-Arm, 134 Patienten ohne PET/CT). Man fand keinen Unterschied hinsichtlich der Managementänderung zwischen beiden Armen. Der Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings hatten - soweit dies aus der Präsentation zu erheben war - ca. 70% der Patienten vor der PET-Diagnostik eine Chemotherapie erhalten, was die Sensitivität der Untersuchungstechnik deutlich reduziert (s. u.).

In Bezug auf die Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge wird in selbiger Leitlinie ausgeführt, dass die PET, PET-CT und PET-MRT in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert haben (Empfehlungsgrad B; Level of Evidence 4). Zum Einsatz der PET in der Nachsorge existieren laut Leitlinie nur wenige Daten. Die Mehrzahl der Studien schließt nur Patienten mit Verdacht auf Rezidiv ein und überprüft bei diesen die Wertigkeit der PET. Der Literatursuche zur Routine-Nachsorge in der Leitlinie hingegen liege der Einsatz bei asymptomatischen Patienten ohne Verdacht auf Rezidiv zugrunde. In der Leitlinie werden dazu zwei RCT mit widersprüchlichen

⁷ Ruers, T.J., et al. (2009): Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. J Nucl Med 50(7): p. 1036-41.

⁸ Moulton, C.A. (2011): An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). J Clin Oncol (suppl): p. abstr 3520.

Position DKG / PatV

Aussagen angeführt: In einer randomisierten Studie⁹ mit sehr engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen (körperliche Untersuchung, Tumormarker, konventionelle Bildgebung einschließlich Ultraschall, Röntgen-Thorax, Abdomen-CT) wurden durch eine zusätzliche PET nach 9 und 15 Monaten Rezidive früher erkannt und konnten häufiger R0-reseziert werden. Das zweite RCT ist nicht abschließend beurteilbar, da die Studie vorzeitig mit Erscheinen einer neuen PET-CT-Generation abgebrochen worden sei. Darin konnten Rezidive zwar früher erkannt werden, eine Aussage zum besseren Überleben war allerdings nicht möglich. Auch mussten falsch-positive Befunde antizipiert werden, die zu unnötigen invasiven Maßnahmen führten.

Darüber hinaus wird in der S3-Leitlinie auf die CEA (Carcinoembryonales Antigen) -Messung in der Routine-Nachsorge Bezug genommen: „Die Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) wird alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre empfohlen. Ein erhöhter CEA-Wert erfordert eine weitere Diagnostik, berechtigt aber nicht zum Beginn einer systemischen Chemotherapie bei Verdacht auf ein metastasiertes Tumorstadium“ (Empfehlungsgrad B („sollte“), Level of Evidence 4). Entsprechend weist die S3-Leitlinie zur Abklärung eines Verdachts auf Rezidiv in Form eines erhöhten CEA-Wertes in der Nachsorge explizit darauf hin, dass bildgebende Verfahren und gegebenenfalls 18-FDG-PET dafür einzusetzen sind (S. 184). Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{10,11}

Zudem ist das bereits oben erwähnte, noch aktuellere Review von Lu et al. 2013 zu ergänzen,⁵ welches auf Grundlage von 11 Studien zu dem Schluss kommt, dass die PET eine hohe Testgüte zur Rezidiverkennung in der speziellen Situation eines CEA-Anstiegs aufweist (Evidenzstufe IIa der VerFO). Der gezielte Einsatz der PET; PET/CT in der speziellen Subgruppe von Patienten/innen mit unklarem CEA-Anstieg ist somit als besondere Ausnahme von der sonstigen Zurückhaltung ggü. der PET-Diagnostik in der programmierten Nachsorge definiert, was anhand des mittleren Empfehlungsgrads mit entsprechenden Restunsicherheiten verbunden ist.

Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network⁴ vom November 2013 kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die o. g. S3-Leitlinie. Demnach kann die PET; PET/CT im Rahmen abgestufter Diagnostik eine Option beim kolorektalem Karzinom 1.) mit einem bestätigtem Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv darstellen; in der Nachsorge bei asymptomatischen Patienten wird sie ebenfalls nicht empfohlen. Dabei handelt es sich bei den Patienten mit (1.) bestätigtem Rezidiv um das Kollektiv mit KRK nach R0-Resektion und Rezidiv in Form von Fernmetastasen (insbesondere Lebermetastasen), welche nach konventioneller Diagnostik bereits bestätigt worden sind (CT von Thorax, Abdomen und Becken, MRT oder Biopsie). Hier kann die PET; PET/CT zur Frage der Resektabilität nach S3-Leitlinie und NCCN zusätzlich Anwendung finden. Bei den Patienten mit 2.) begründetem Verdacht auf Rezidiv handelt es sich um das Kollektiv mit KRK nach R0-Resektion, welches einen CEA-Anstieg mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik aufweist (körperliche Untersuchung, Koloskopie, CT von Thorax, Abdomen und Becken). Hier kann nach NCCN die PET; PET/CT zusätzlich neben der herkömmlichen Diagnostik Anwendung finden; bei negativem Befund erfolgen weitere dreimonatige Kontrollen mittels konventioneller Diagnostik (CT von Thorax, Abdomen, Becken) und zusätzlich mittels PET; PET/CT. Diese Empfehlung folgt der Logik, dass der CEA-Anstieg ein starker Prädiktor für Rezidive darstellt,^{3,4} der bei unklaren Befunden, d.h. bei Versagen der konventionellen Bildgebung eine weiterführende PET-Untersuchung in Betracht ziehen lässt. Zudem liegt bereits ein RCT zur Routine-Nachsorge vor, welches eine signifikant frühere Rezidiverkennung durch zusätzliche PET; PET/CT im Vergleich zur konventionellen Diagnostik ohne PET; PET/CT zeigt, wenngleich diese Studie nicht auf Patienten/innen mit Verdacht auf Rezidiv beschränkt ist, sondern alle Nachsorgepatienten/innen umfasst.⁸

⁹ Sobhani, I., et al., Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. Br J Cancer, 2008. 98(5): p. 875-80.

¹⁰ Huebner, R.H., et al., A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med, 2000. 41(7): p. 1177-89.

¹¹ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2003. 125(4): p. 1235-45.

Position DKG / PatV

Die Sachverständigenanhörung am 15.08.2013 bestätigte zunächst die Auffassung des G-BA, dass die PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt – dies insbesondere bezogen auf die Frage der kurativen Operabilität bei Fernmetastasen. Wenngleich der patientenrelevante Nutzen in RCT bislang nicht hinreichend bewiesen sei, äußerten einige Experten Bedenken, ob sich Patienten bei sachgerechter Aufklärung in ausreichender Zahl zukünftig randomisieren lassen würden, d.h. in eine Gruppe mit PET-Diagnostik als auch in eine Kontrollgruppe ohne PET-Diagnostik, da sich die diagnostische Güte überlegen zeige, Hinweise eines patientenrelevanten Nutzen aus RCT vorlägen und das Verfahren bereits Anwendung finde. So seien auch weitere, beobachtende Designs für eine Erprobung in Betracht zu ziehen, ohne die PET; PET/CT einzelnen Patienten vorzuenthalten. Außerdem wurde angeführt, dass bei Durchführung eines RCT zu einer multimodalen Intervention im Sinne der diagnostisch-therapeutischen Einheit nur dann spezifische Effekte der PET-Diagnostik herausgearbeitet werden könnten, wenn alle anderen Module, insbesondere die Therapie, einheitlich durchgeführt werden, was aus medizinischen Gründen in der Praxis nicht zu gewährleisten sei. Demgegenüber wurde von anderen Experten eine randomisierte kontrollierte Erprobungsstudie (Evidenzstufe Ib gemäß § 11 VerfO) beim rezidivierenden KRK für machbar und wissenschaftlich erforderlich gehalten – zumal bereits RCT, obgleich ergebnisunsichere, dazu durchgeführt worden seien.

Zudem wurde neben dem Potenzial der PET-Diagnostik beim KRK mit bestätigtem Rezidiv auch das Potenzial bei Verdacht auf Rezidiv im Rahmen eines unklaren CEA-Anstiegs von den Sachverständigen bestätigt. Die Ausführungen in der vorgenannten NCCN-Leitlinie spiegeln sich somit auch in der Expertenanhörung wider. Eine Standardversorgung mit PET in der Routine-Nachsorge wurde allerdings – wie in der S3- und NCCN-Leitlinie zuvor dargestellt – ebenfalls nicht empfohlen.

Darüber hinaus erbrachte die Expertenanhörung verschiedene Hinweise und Aspekte zur konkreten Ausgestaltung von Erprobungsstudien hinsichtlich Präzisierung von Teilfragestellungen, Design, Population, Intervention, Kontrollen und Outcomes, so dass die Planbarkeit einer Erprobungsstudie gegeben erschien, deren Eckpunkte in den initial angedachten Erprobungsrichtlinien unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Anhörungsergebnisse Niederschlag fand.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf einen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau zeigen, das Potenzial einer Behandlungsalternative besteht. Dies umfasst KRK mit bestätigtem Rezidiv als auch Verdacht auf Rezidiv. Restunsicherheiten bestanden vor allem bezüglich der von einigen Sachverständigen infrage gestellten ethischen Vertretbarkeit einer Randomisierung.

Thematisch relevante laufende RCT mit offenen Ergebnissen waren dem G-BA auf Basis vorgenannter Evidenzgrundlagen nicht bekannt.

Hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit blieb festzuhalten, dass die Erkennung von aufgetretenen Rezidiven kolorektaler Karzinome und deren adäquate Behandlung zweifelsohne erforderlich ist, da bei Nicht-Erkennung bzw. Nicht-Behandlung vom Fortschreiten einer lebensbedrohlichen Erkrankung auszugehen ist. In Bezug auf die Anwendung der PET; PET/CT ist in diesem Kontext die Fragestellung relevant, ob die PET; PET/CT zu besseren patientenrelevanten Ergebnissen führt als andere Verfahren (u. a. CT und MRT) bzw. ohne zusätzliche Anwendung der PET; PET/CT. Dabei ist die Fragestellung einer präoperativen Abklärung der Metastasierung von besonderer Relevanz, da bei Patientinnen und Patienten mit (rezidiviertem) kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-) reseziert werden, 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50% aufweisen,³ die bei Resektion von Lebermetastasen 25 bis 40% und bei nicht operierten Patienten lediglich 3% betragen.³ Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz

Position DKG / PatV

auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen,¹² wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass die Unterschiede zwischen der erhöhten Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Metastasen erfolgreich reseziert werden konnten und solchen, bei denen dies nicht möglich war oder ein solcher Versuch nicht unternommen werden konnte, teilweise auch auf Selektionseffekten basieren könnten: Patientinnen und Patienten, deren Metastasen (erfolgreich) reseziert wurden, haben möglicherweise auch aus anderen Gründen eine günstigere Prognose. Das Ausmaß der beobachteten Effekte spricht jedoch für einen substanzialen Beitrag der Metastasenresektion. Auch von neueren, systemischen (Chemo-) Therapien kann ein vergleichbarer Erfolg bei Patientinnen und Patienten, bei denen keine Metastasenresektion durchgeführt wurde, nicht erwartet werden, wie auch in dem durch den G-BA durchgeführten Sachverständigengespräch deutlich wurde. Eingriffe zur Metastasenresektion sind allerdings mit einem erheblichen perioperativen Mortalitätsrisiko verbunden (2-8%).³

Darüber hinaus ist es in der Nachsorge wichtig, Rezidive möglichst frühzeitig zu erkennen, um adäquate Therapien rechtzeitig einzuleiten. Während in der Routineversorgung bei asymptomatischen Patienten keine Empfehlung zum Einsatz der PET-Diagnostik gegeben wird, kann die PET; PET/CT bei CEA-Anstieg mit unklaren bzw. negativen Befunden in der konventionellen Bildgebung in Betracht gezogen werden.^{3,4} Im Ergebnis ließ sich festhalten, dass weiterführende diagnostische Möglichkeiten zur Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig sind. Welchen Stellenwert PET; PET/CT-Untersuchungen hierbei besitzen, unterlag zu diesem Zeitpunkt aus Sicht des G-BA noch Unsicherheiten.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 2 VerfO hat der G-BA eine Erprobungsstudie zu initiieren, wenn der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial erforderlichen Behandlungsmethode nach § 137c SGB V bietet. Die Potenzialbewertung erfolgt auf Grundlage des 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO. Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Zudem ergibt sich das Potenzial einer Erprobung ergänzend zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine hochwertige Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Aufgrund günstiger Ergebnisse zur Testgüte und von Ergebnissen zwei bereits durchgeführten randomisierten Studien wurde angenommen, dass bessere patientenrelevante Endpunkte bei Diagnostik und Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms unter Verwendung der PET; PET/CT zur Entscheidungsfindung über die weitere Therapie resultieren könnten - dies insbesondere bezogen auf eine mögliche bzw. erfolgversprechende Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen gegenüber einer systemischen Therapie und bei Verdacht auf ein Rezidiv.

Zudem wurde davon ausgegangen, dass eine hochwertige Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt, da insbesondere randomisierte kontrollierte Studien im Rahmen dieser und anderer Indikationen zur Bildgebung mit PET bzw. PET/CT vorlagen¹³ und eine Studie somit grundsätzlich machbar erschien.

¹² Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4575-80.

¹³ Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grosselfinger R, Hausner E, Sauerland S, Lange S. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. *J Nucl Med.* 2012 Jul;53(7):1016-25.

Position DKG / PatV

In den Erprobungsstudien sollte eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET; PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET; PET/CT vergleichend untersucht werden, da nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerFO der Nutzen, soweit möglich, durch solche Studien der Evidenzstufe I zu belegen sind. Die Zweifel an einer ethisch vertretbaren Randomisierung aus der Sachverständigenanhörung aufgreifend, führte der Entwurf der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und Patientenvertretung (PatV) für die Erprobungs-Richtlinien aber Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns auf, indem ein RCT von DKG und PatV nicht zwingend gefordert wurde. Zusammenfassend stellte der G-BA zu diesem Zeitpunkt fest, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Ergebnissen aus bereits durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau aufzeigten, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für eine Erprobung besteht. Dies bezog sich auf die Diagnostik bei bestätigtem Rezidiv und bei Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei unklarer oder negativer konventioneller Bildgebung. Es war auch nicht erkennbar, dass derartige Studien bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befanden, so dass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerFO nicht in Betracht gezogen wurde.

3. Würdigung der Stellungnahmen von 2014

Nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens und eingehender Prüfung und Befassung mit den ebenso umfangreichen wie differenzierten Stellungnahmen rückt der G-BA aufgrund begründeter Kritik der Fachwelt hinsichtlich der Notwendigkeit und Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie ab, da selbst der als Kompromiss zu wertende Entwurf der DKG und PatV mit Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns nicht angemessen erscheint.

Wie im Kapitel zur Würdigung der Stellungnahmen (Verweis auf ZD. Kap. D) ausführlich dargelegt, sind die im Stellungnahmeverfahren und in der Expertenanhörung genannten Ausführungen einschließlich der Gründe für die Ablehnung einer Erprobungsstudie als gerechtfertigt zu erachten und zu berücksichtigen. Insbesondere die Ablehnung aufgrund fehlender wissenschaftlicher Erforderlichkeit, ethischer Bedenken, mangelnder Durchführbarkeit, Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit werden nun vom G-BA vollumfänglich nachvollzogen.

Mehrere Stellungnehmer weisen darauf hin, dass der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET bereits auf Evidenzstufe IIa nachgewiesen wurde und auch Studien der Evidenzstufe Ib (RCT) existieren, die in Richtung Nutzen weisen. Der G-BA hatte sich in Kenntnis dieser Studienlage und aufgrund der damit verbundenen bestehenden Restunsicherheiten, die sich hauptsächlich aufgrund von Mängeln im Studiendesign ergaben, zunächst entschlossen, diese Evidenzlücke mit einer höherwertigen Erprobungsstudie zu schließen. Die von den Stellungnehmern aber nun angeführten Argumente zeigen auf, dass diese Evidenzlücke sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht schließen lassen wird, und dass die vorhandene Evidenz als bestmögliche Evidenz zu werten ist.

Nachfolgend werden die Hauptkritikpunkte – auch unter Einbezug der am 25.09.2014 stattgefundenen, mündlichen Anhörung der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens – zusammengefasst. Insbesondere folgende Argumente wurden für den G-BA nachvollziehbar aufgeführt, die eine Erprobungsstudie für nicht sachgerecht einschätzen lassen:

- Bestrebungen der Fachwelt, eine derartige Studie europaweit zu initiieren, seien bereits gescheitert. Als Hauptgründe werden hier angeführt, dass diese wissenschaftliche Fragestellung von Klinikern und maßgeblichen Wissenschaftlern auf diesem Gebiet als bereits beantwortet gilt und daher eine Randomisierung in einen Studienarm ohne PET/PET-CT als ethisch nicht vertretbar eingestuft worden ist. Dass die Anwendung der PET-Diagnostik in zahlreichen internationalen und nationalen Leitlinien als Option empfohlen wird, erschwere die Akzeptanz einer derartigen Studie bei Kollegen aus dem Ausland. International wird die PET-Diagnostik seit Jahren in vielen Ländern bei beiden Teilindikationen eingesetzt und vergütet. So wird die PET; PET/CT neben zahlreichen anderen Indikationen

Position DKG / PatV

auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom international angewandt. Selbst die US-amerikanischen Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) haben PET-Untersuchungen diagnoseübergreifend weitgehend im Leistungskatalog ihrer restriktiven staatlichen Gesundheitsversorgung berücksichtigt, wobei der PET-Einsatz beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom bereits 2005 leistungsrechtlich anerkannt worden ist.^{14,15}

- Aufgrund der engen Indikationsstellung im klinischen Kontext (PET-Einsatz, wenn Standarddiagnostik nicht ausreichend aussagekräftig, um weitere Behandlung effizient zu gestalten) würde die Studie, vor allem wenn sie nur auf Deutschland begrenzt wäre, aufgrund der geringen Fallzahlen an mangelnder Rekrutierbarkeit scheitern. Die Stellungnehmer können aufgrund fehlender systematischer Erhebung die Fallzahlen nicht genau benennen aber schätzen mit großer Sicherheit ein, dass es sich dabei nur um wenige Patienten handelt. Und diese wenigen Patienten würden in der überwiegenden Anzahl mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Randomisierung, die nach natürlich sachgerechtem und, umfassendem Aufklärungsgespräch stattfinden könne, nicht zustimmen. Hinzu komme der Aspekt, dass Patienten erfahrungsgemäß eher an Therapieoptimierungsstudien interessiert sind, daher auch aufgrund von einer Vielzahl „konkurrierender“ Studien auf diesem Gebiet der Einschluss von Patienten in eine Diagnostikstudie weiter limitiert werden würde.
- Bei Untersuchung einer multimodalen Intervention zur diagnostisch-therapeutischen Einheit könnten nur unter bestimmten Bedingungen spezifische PET-Effekte herausgearbeitet werden. Dies wäre z. B. der Fall, wenn alle anderen Maßnahmen, insbesondere die Therapien, bei allen Studienpatienten einheitlich durchgeführt würden, was in der Rezidivsituation und dem heterogenen Patientenkollektiv nicht zu gewährleisten sei. Eine zweite Möglichkeit wäre, eine Randomisierung über Stratifikationsmerkmale, die eine gleiche Verteilung von Patientenmerkmalen in beide Arme gewährleisten soll, durchzuführen. Dies wäre nicht unmöglich, stellte aber, auch in Bezug auf noch höher angelegte Rekrutierungszahlen, eine große Herausforderung dar. Eine derartige Randomisierung würde oft in Arzneimittelstudien erfolgen, erfordere dort in der Regel aber mehrere Tausend Patienten.
- Der in den Beschlussentwürfen vorgesehene Endpunkt Gesamtüberleben sei wissenschaftlich und klinisch abzulehnen, da dieser durch Diagnostik nicht direkt beeinflusst werden könne. Sachgerecht wäre die Festlegung von Therapiemanagementänderungen - basierend auf einer vernünftigen Diagnostik und operativen Indikationsstellung- als primären Endpunkt, was aber angesichts der bereits vorhandenen Evidenzlage die Aussagekraft stark limitieren und für eine abschließende Nutzenbewertung nicht die vom G-BA erwünschte Zusatzinformation liefern würde.
- Aus Sicht der Strahlenschutzkommission sei diese Methode über rechtfertigende Indikation lt. Röntgenverordnung abgedeckt und einsetzbar. Es sei nicht zu vertreten, eine Studie zu initiieren, die mehrere Jahre braucht, um die Indikationsstellung in diesem speziellen und schmalen klinischen Setting rechtfertigen zu können, und dadurch viele Jahre Patienten dieses Diagnostikum vorzuenthalten. Einer Randomisierung könne sie unter Berücksichtigung von Strahlenschutzaspekten nicht zustimmen, da diese vor einer Strahlenexposition individuelle klinische Fallkonstellationen nicht berücksichtige, die in diesem Setting aber das Entscheidende seien.

Aufgrund der 2014 schriftlich und mündlich vorgetragenen Stellungnahmen kommt der G-BA nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode in der hier adressierten Indikationsstellung durch Unterlagen der Evidenzstufe I zu belegen, unangemessen ist und führt die Nutzen-Schaden-Abwägung deshalb aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen durch. Studienergebnisse niedrigerer Evidenzstufen lagen bereits vor und waren

¹⁴ Subcommittee, Medicare Coverage Advisory Committee/Operations and Methodology. Process for Evaluation of Effectiveness and Committee Operations. Appendix: Guidelines for Evaluating Diagnostic Tests. 2006. Internet: <http://www.cms.hhs.gov/FACA/Downloads/recommendations.pdf> (Zugriff am 25.03.2010).

¹⁵ Medicare National Coverage Determinations Manual. 2014. Internet: http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/downloads/ncd103c1_part4.pdf (Zugriff: 11.09.2014)

Position DKG / PatV

Gegenstand der oben geschilderten Bewertung; die Verwendung dieser Unterlagen ist auch mit Blick auf die hierfür geltenden spezifischen Vorgaben der Sätze 5 und 6 des 2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO insbesondere mit Blick auf die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten, die mit einem Wirksamkeitsnachweis niedrigerer Aussagekraft einhergehen, vertretbar.

Basierend auf der Feststellung der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz und der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

4. Würdigung der Stellungnahmen von 2015/16

Da im G-BA aber auch eine andere, gegenüber dem ersten Stellungnahmeverfahren geänderte Position gegenwärtig war, die nicht unmittelbar als Konsequenz des ersten Stellungnahmeverfahrens zu werten ist, wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren im G-BA notwendig. Auch das Ergebnis dieser Anhörung, das hier vollständigshalber aufgeführt ist, untermauert den vorliegenden Beschluss. Zusammenfassend ist hier zu konstatieren, dass die maßgeblichen Positionen aus dem ersten Stellungnahmeverfahren aufrechterhalten bzw. bestätigt werden und der vorliegende Beschluss diese vollumfänglich berücksichtigt.

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne Anlage II zum 1. Kapitel der VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
24.01.2006		Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) nach § 135 Absatz 1 SGB V auf Überprüfung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom im Rahmen von insgesamt 17 Indikationen
21.03.2006	G-BA	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
24.05.2006	G-BA	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.08.2006	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der PET; PET/CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerfO
28.08.2012		Eingang des IQWiG-Abschlussberichts beim G-BA zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
18.04.2013	Plenum	Der G-BA entscheidet, dass u. a. das PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V geeignet ist.
28.11.2013	UA MB	Ermittlung der betroffenen Medizinproduktehersteller
30.01.2014	UA MB	Ermittlung von kostentragenden Unternehmen

Position DKG / PatV

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO) über eine Änderung der KHMe-RL sowie der MVV-RL und zu zwei Fragestellungen zur Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.
25.09.2014	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
25.09.2014	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
29.10.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO) über eine Änderung der KHMe-RL, eine Änderung der MVV-RL und über eine Erprobungs-Richtlinie.
05.11.2015	Plenum	Gewillkürte SN-Rechte für kostentragende Unternehmen, die nicht Medizinprodukte Hersteller sind Bestimmung der an der Kostentragung zu Beteiligten (§ 5 Abs. 1 KostO)
14.01.2016	UA MB	Anhörung zu den vorgenannten Beschlussvorhaben
28.04.2016	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
16.06.2016	G-BA	Beratung zum weiteren Vorgehen
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auf- lage</i>
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerFO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss zu folgender Entscheidung gelangt:

In der Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wird die gegenständliche Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen und ist deshalb in Anlage I der MVV-RL aufzunehmen.

Die Qualitätssicherungsvorgaben für die Methode Positronenemissionstomographie in der aktuell gültigen MVV-RL (vgl. Nr. 14 § 2 der Anlage I, „Allgemeine Grundsätze zur Qualitätssicherung der PET“) gelten auch für die Indikation rezidivierendes kolorektales Karzinom. Für zusätzliche Anforderungen zur Qualitätssicherung (QS) sieht der G-BA im vorliegenden Fall kein Erfordernis und verzichtet daher auf beschlussbegleitende QS-Vorgaben nach § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V.

Position DKG / PatV

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Position DKG/PatV

B-1.1 Einleitung und Aufgabenstellung

Im März 2003 bzw. Januar 2006 wurden Anträge auf Überprüfung der Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) gemäß §§ 137c Abs. 1 bzw. 135 Abs. 1 SGB V zu insgesamt 17 verschiedenen Indikationsbereichen gestellt. Diese umfassten u. a. auch den Einsatz der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.

Die vorliegende Nutzenbewertung zum Stellenwert der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom berücksichtigt einen Abschlussbericht des IQWiG (vom 28.08.2012)¹, Evidenzrecherchen der AG PET des G-BA, Leitlinienrecherchen, Suchen in Studienregistern, ein Fachgespräch mit Sachverständigen am 15.08.2013 und Stellungnahmen der Fachwelt, deren Einholung im Rahmen des Methodenbewertungsverfahrens nach § 92 SGB gesetzlich V vorgehen ist.

B-1.2 Medizinische Grundlagen

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ist Darmkrebs bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung und stellt mit über 62.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr einer der häufigsten malignen Tumoren in Deutschland dar. 85-90 % der Rezidive treten in den ersten fünf Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms (KRK) auf, sodass die Nachsorge nach der Tumorentfernung in der Regel bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt wird. Differenzierte Informationen zur Versorgung, Diagnostik und Therapie des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms sind u. a. der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom zu entnehmen.²

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Stellenwert eines Einsatzes des diagnostischen Verfahrens Positronenemissionstomographie beim rezidierten kolorektalen Karzinom. Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das die Verstoffwechslung in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen misst und so Lokalisationen erhöhter Stoffwechselaktivität anzeigt. Dabei wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordesoxyglukose (FDG) als sog. „Tracer“ verwendet. Da eine bösartige Neoplasie (Neubildung), darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist, kann eine erhöhte, mit Hilfe der PET erkennbare FDG-Konzentration an bestimmten Lokalisationen auf Tumoraktivität hindeuten. Allerdings ist ein positiver Befund nicht sicher malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen. Neben zahlreichen anderen Indikationen wird die PET; PET/CT auch in der Diagnostik beim rezidierten kolorektalen Karzinom international angewandt.

Die PET; PET-CT spielt bei der hier genannten Indikation insbesondere zur Abklärung unklarer Befunde nach Standard-Diagnostik eine Rolle. Diesem Tatbestand wurde in der folgenden Nutzenbewertung Rechnung getragen.

Insbesondere erscheint dabei die Fragestellung einer präoperativen Abklärung der Metastasierung von besonderer Relevanz, da bei Patientinnen und Patienten mit (rezidivierendem)

¹ IQWiG-Berichte – Nr. 140. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom. Abschlussbericht. Auftrag: D06-01C Version: 1.0 Stand: 28.08.2012.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Wissenschaftlicher Fachgesellschaften/ AWMF, 2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-)reseziert werden konnten, in der Vergangenheit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50 % beobachtet wurden². Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome werden auf rund 25 bis 40 % geschätzt, während diese Rate bei nicht operierten Patienten lediglich 3 % beträgt. Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen³. Die Entscheidung für eine OP hängt in diesem Setting aber sehr davon ab, ob eine Metastasenresektion, die zumindest im Bezug auf Lebermetastasen, mit einem erheblichen, zwischen 2 und 8 % geschätzten perioperativen Mortalitätsrisiko verbunden, eine kurative Option für den Patienten darstellt. Hierfür ist es notwendig, dass weitere Metastasen nicht unerkannt bleiben. Auch die Rolle der PET zur Abklärung eines Verdachts auf das Vorliegen eines Rezidivs, der durch einen erhöhten CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Wert vorliegen kann, wird diskutiert. Einig ist sich die Fachwelt bisher, dass PET, PET-CT und PET-MRT in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert hat.²

B-1.3 Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens

IQWiG-Bericht zur PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom¹

Nach dem Bewertungsmaßstab des IQWiG konnte keine Studie in die Bewertung im Abschlussbericht aufgenommen werden, die den patientenrelevanten Nutzen der PET; PET/CT untersucht und kommt in seinem Fazit (S: XVIII-XIX) zu folgendem Schluss:

„Der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Die erweiterte Fragestellung des Berichts hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte wurde anhand der Daten aus fünf eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 durch die Ergänzungsrecherche identifizierten Primärstudien beantwortet. Den Daten lag mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde. Die auf vergleichenden diagnostischen Studien aus beiden Informationsquellen beruhenden bivariaten Meta-Analysen zeigen für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik. Letztere bestand überwiegend aus der CT. Für die Erkennung von Lebermetastasen zeigen die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen eine vermutlich höhere Testgüte der PET; PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. einer nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik. [...] Trotz einer nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET; PET/CT bleibt für die vorliegende Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Ergebnisse methodisch hochwertiger (prospektiv vergleichender) Studien sind erforderlich, um die Evidenzlücke zwischen den diagnostischen Klassifizierungseigenschaften und den Auswirkungen damit verbundener Therapiekonsequenzen für patientenrelevante Belange verlässlich bewerten zu können.“¹

Weitere Studienergebnisse - Recherche der AG PET

In die zum Zeitpunkt der Erstellung des IQWiG-Berichts bereits vorliegende, aber aufgrund von Mängeln im Studiendesign vom IQWiG in der Endauswertung nicht berücksichtigte Studie von Ruers et al.⁴ wurden 150 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die zur Resektion vorgesehen waren, in zwei Arme randomisiert: CT oder CT plus 18F-FDG PET. Das primäre Studienziel wurde in der Publikation angegeben als die Rate an überflüssigen Laparotomien,

³ Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10; 25 (29): 4575-80.

⁴ Ruers, T.J., et al. (2009): Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18) F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 50 (7): p. 1036-41

die durch die PET Untersuchung eingespart werden kann. Dieser Endpunkt ist für den Patienten relevant. Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied im Überleben im PET-Arm, jedoch eine signifikante Verringerung der Zahl „überflüssiger Laparotomien“ im PET-Arm. So war im Kontrollarm die Rate an überflüssigen Laparotomien 45 %, im PET-Arm 28 %. Dies entsprach einer Risikoreduktion von 38 % mit sehr großem Konfidenzintervall (95 % CI, 4-60 %, $p=0.042$). Die Autoren schlussfolgern, dass man mit einer zusätzlichen PET vor Lebermetastasenresektion einem von sechs Patienten die Laparotomie ersparen könnte.

Die zum Zeitpunkt der Erstellung des IQWiG-Berichts lediglich in Abstraktform vorliegenden Studienergebnisse der Studie von Moulton et al. wurden nach Fertigstellung des Abschlussberichts publiziert⁵. Endpunkt dieser Studie war die Änderung im Patientenmanagement nach PET-Diagnostik (nicht durchgeführte OP wegen zusätzlicher Befunde oder Ausweitung der OP im Vergleich zur Intention ohne/vor der PET-Diagnostik) in einem 2:1 randomisierten Design bei Patienten mit KRK, die für eine Leberresektion bei Lebermetastasen geeignet erschienen. Es wurden 404 Patienten randomisiert (270 Patienten im PET/CT-Arm, 134 Patienten ohne PET). Man fand keinen Unterschied hinsichtlich der Managementänderung zwischen beiden Armen. Der Endpunkt wurde somit nicht erreicht. Allerdings hatten ca. 70 % der Patienten vor der PET Diagnostik eine Chemotherapie erhalten, was die Sensitivität der Untersuchungstechnik deutlich reduziert (s. u.). Kritisch anzumerken gilt ferner, dass der Endpunkt „Änderung im Patientenmanagement“ im Gegensatz zu „Verringerung überflüssiger Operationen“ nicht als patientenrelevant gilt.

Darüber hinaus ist ein Review von Lu et al. 2013 zu ergänzen⁶, welches auf Grundlage von 11 Studien zu dem Schluss kommt, dass die PET eine hohe Testgüte zur Rezidiverkennung in der speziellen Situation eines CEA-Anstiegs aufweist (Evidenzstufe IIa der VerFO).

Eine Reihe von Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich die Sensitivität einer PET deutlich reduziert, falls es innerhalb von 4 Wochen nach einer Chemotherapie durchgeführt wird (Evidenzlevel IIa-III). Daher wird eine PET in diesem Zeitraum nicht empfohlen, da zu viele falsch negative Fälle auftreten. Diese Fragestellung hat der IQWiG-Bericht nicht bewertet. In einer größeren Fall-Kontroll-Studie, die die Sensitivität einer PET nach Chemotherapie nicht-randomisiert prüfte, wurde 2010 publiziert.⁷ Die Studie fand einen negativ prädiktiven Wert von nur 13.3 % und einen positiven prädiktiven Wert von 94 % mit einer Spezifität von 22,2 % bei einer Accuracy von 85 %, falls die PET innerhalb von vier Wochen nach Chemotherapieende durchgeführt wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass eine diagnostische PET Untersuchung kurz nach einer Chemotherapiegabe nicht sinnvoll sei. In einer retrospektiven Untersuchung aus Australien wurden PET-Ergebnisse von Patienten mit Lebermetastasen vor Leberresektion ausgewertet.⁸ Auch diese Studie war klein und heterogen. 21 Patienten wurden präoperativ systemisch therapiert, 53 nicht. Korrekte Ergebnisse mittels PET wurden für 29 % nach Chemotherapie und 53 % in der Nicht-Chemotherapie-Gruppe erzielt. Unterschätzte Befunde ergaben sich zu 52 % in der Chemotherapie-Gruppe, nur zu 34 % in der Nicht-Chemotherapie-Gruppe. Diese Studie gibt ebenfalls Hinweise darauf, dass eine PET-Untersuchung kurz nach einer Chemotherapie nicht sinnvoll ist.

⁵ Moulton, C.A. (2011): An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol (suppl)*: p. abstr 3520.

⁶ Lu YY, Chen J-H, Chien C-R, Chen W T-L, Tsai S-C, Lin W-Y, Kao C-H: Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* (2013) 28:1039–1047

⁷ Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker (2010): Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 257(3): p. 674-84.

⁸ Adie, S., et al. (2009): Resection of liver metastases from colorectal cancer: does preoperative chemotherapy affect the accuracy of PET in preoperative planning? *ANZ J Surg* 79(5): p. 358-61.

Leitlinien

Die vorliegende S3-Leitlinie vom Juni 2013 des Leitlinienprogramms Onkologie von der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe sowie Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) zum kolorektalen Karzinom⁹ gibt zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom hinsichtlich präoperativer Ausbreitungsdiagnostik folgende Empfehlungen ab: „Eine PET-CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad 0 („kann“); Level of Evidence 2b).“ Dazu wird ergänzt: „Eine PET-CT soll nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden, da die Sensitivität deutlich reduziert ist (Empfehlungsgrad A („soll“); Level of Evidence 2b).“ Als Grundlage für diese vorgenannten Empfehlungen wird in der Leitlinie auf den IQWiG-Vorbericht verwiesen und vor allem auf die Studien von Ruers et al und Moulton et al verwiesen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass bei Patienten vor Resektion von Lebermetastasen eines KRK eine ergänzende PET/PET-CT keinen Einfluss auf das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben des Patienten hat und ob die ergänzende PET-CT Untersuchung überflüssige Laparotomien als klinisch relevanten Endpunkt vermeiden kann, nicht vollständig geklärt ist und eine Reihe von Untersuchungen darauf hinweisen, dass sich die Sensitivität einer PET deutlich reduziert, falls es innerhalb von 4 Wochen nach einer Chemotherapie durchgeführt wird (Evidenzlevel IIa-III). In Bezug auf die Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge wird in der Leitlinie ausgeführt, dass die PET, PET-CT und PET-MRT in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert haben (Empfehlungsgrad B; Level of Evidence 4). Zum Einsatz der PET in der Nachsorge existieren laut Leitlinie nur wenige Daten.

Darüber hinaus weist die S3-Leitlinie zur Abklärung eines Verdachts auf Rezidiv in Form eines erhöhten CEA-Wertes in der Nachsorge explizit darauf hin, dass bildgebende Verfahren und gegebenenfalls 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie dafür einzusetzen sind. Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{10,11}

Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network vom November 2013¹² kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die vorgenannte S3-Leitlinie. Demnach kann die PET; PET/CT im Rahmen abgestufter Diagnostik eine Option beim kolorektalen Karzinom 1.) mit einem bestätigtem Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv darstellen; in der Routine-Nachsorge bei asymptomatischen Patienten wird sie ebenfalls nicht empfohlen.

Expertenanhörung im G-BA zur PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vom 15. August 2013

Da die Methode beim rezidivierten kolorektalen Karzinom aufgrund der angeführten Evidenzlage ein Potenzial besitzt, aber der patientenrelevante Nutzen noch nicht endgültig bewertet werden konnte und auch keine laufenden Studien identifiziert werden konnten, deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung herangezogen werden könnten, führte er am 15. August 2013 eine mündliche Expertenanhörung durch. Dabei sollte die Möglichkeit einer Erprobungsstudie durch den G-BA eruiert werden. Vorab wurde ein schriftlicher Fragenkatalog versandt. Das Wortprotokoll der Anhörung samt Schriftverkehr zum Fragenkatalog ist in einer Anlage zu dieser Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Als Fachgesellschaften

⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Wissenschaftlicher Fachgesellschaften/ AWMF, 2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

¹⁰ Huebner, R.H., et al., A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*, 2000. **41**(7): p. 1177-89.

¹¹ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2003. **125**(4): p. 1235-45.

¹² National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

waren die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK), die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) vertreten.

Die Experten bestätigen durchgehend die Auffassung des G-BA, dass die PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms das Potenzial einer Behandlungsalternative besitzt – dies insbesondere bezogen auf die Frage der kurativen Operabilität bei Fernmetastasen. Wenngleich der patientenrelevante Nutzen in randomisierten kontrollierten Studien (Randomised Clinical Trial (RCT)) bislang nicht hinreichend bewiesen sei, äußerten einige Experten Bedenken, ob sich Patienten in ausreichender Zahl zukünftig randomisieren lassen würden, d.h. in eine Gruppe mit PET-Diagnostik als auch in eine Kontrollgruppe ohne PET-Diagnostik, da sich die diagnostische Güte überlegen zeige, Hinweise eines patientenrelevanten Nutzen aus RCT vorlägen und das Verfahren bereits Anwendung finde. So seien auch weitere, beobachtende Designs für eine Erprobung in Betracht zu ziehen, ohne die PET; PET/CT einzelnen Patienten vorzuenthalten. Außerdem wird angeführt, dass bei Durchführung einer RCT zu einer multimodalen Intervention im Sinne der diagnostisch-therapeutischen Einheit nur dann spezifische Effekte der PET-Diagnostik herausgearbeitet werden könnten, wenn alle anderen Module, insbesondere die Therapie, einheitlich durchgeführt werden, was aus medizinischen Gründen in der Praxis nicht einfach zu gewährleisten sei. Demgegenüber wird von anderen Experten eine randomisierte kontrollierte Erprobungsstudie (Evidenzstufe Ib gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für machbar und wissenschaftlich erforderlich gehalten – zumal bereits RCT, obgleich ergebnisunsichere, dazu durchgeführt worden seien.

Recherche nach relevanten laufenden Studien

Thematisch relevante laufende RCT mit offenen Ergebnissen sind dem GBA auf Basis vorgenannter Evidenzgrundlagen nicht bekannt.

Zusammenfassende Bewertung der Evidenzlage

In Zusammenschau der angeführten Evidenzlage und des Resultats der Expertenanhörung ist der G-BA zunächst davon ausgegangen, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf einen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie aufzeigen, das Potenzial einer Behandlungsalternative besteht und damit die Initiierung einer Erprobungsstudie durch den G-BA als sachgerecht erscheint.

In der Erprobungsstudie hätte eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET; PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET; PET/CT vergleichend untersucht werden können. In Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden standen unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung. Mehrere Möglichkeiten einer Erprobungs-Richtlinie nach § 137 e SGB V wurden konzipiert und in das gesetzliche Stellungnahmeverfahren gemäß § 92 SGB gegeben.

B-2 Position GKV-SV/KBV

B-2.1 Einleitung und Aufgabenstellung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V sowie gemäß § 135 Abs. 1 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 19.12.2006 gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. zum rezidivierendem, kolorektalen Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG mit dem Stand vom 28.08.2012 vorgelegt.

Mit Beschluss des Plenums vom 22. November 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Festlegung getroffen, von den 13 beantragten Indikationen zur Bewertung, zu denen bislang noch keine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung beschlossen worden sind, bis zu drei Indikationen zum Einsatz der PET; PET/CT auszuwählen, die für eine Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen.

Der G-BA hatte daraufhin die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ ausgewählt und die Beratung fortgesetzt und u. a. eine Sachverständigenanhörung durchgeführt. Die sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und des Potenzials der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom ist Gegenstand des Abschnittes B dieses Berichts. Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

B-2.2 Medizinische Grundlagen

Darmkrebs ist bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung, so dass das kolorektale Karzinom (KRK) mit über 65.000 Neuerkrankungen und ca. 26.000 Todesfällen pro Jahr einer der häufigsten malignen Tumoren in Deutschland darstellt.¹³ 80 % der Rezidive treten in den ersten beiden Jahren nach der Operation eines KRK auf, nach 5 Jahren werden praktisch keine neuen Rezidive mehr festgestellt. Die Nachsorge nach der Tumorentfernung soll deshalb bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt werden. Es werden bei der Nachsorge Untersuchungsintervalle von 6 Monaten in den ersten 2 Jahren empfohlen. Im Allgemeinen sollten über den Zeitpunkt 5 Jahre hinaus lediglich Koloskopien zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms erfolgen.¹⁴ Weitere, differenzierte Informationen, zur Versorgung, Diagnostik und Therapie des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms sind u. a. der aktuellen deutschen S3-LL zum kolorektalen Karzinom zu entnehmen.

B-2.3 Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das die Verstoffwechslung zu diesem Zweck in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen (es wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordesoxyglukose (FDG) als sog. „Tracer“ verwendet) misst und so Lokalisationen erhöhter Stoffwechselaktivität anzeigt. Da eine bösartige Neoplasie (Neubildung), darunter auch ein rezidivierendes kolorektales Karzinom, im Vergleich zu gesundem Gewebe

¹³ Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Baras N, Barnes B, Bertz J et al. (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile.

¹⁴ Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R et al. (2008): S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“: Aktualisierung 2008; Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.–9. Juni 2007). Z Gastroenterol; 46(8): 799-840.

einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweist kann eine erhöhte, mit Hilfe der PET erkennbare, (FDG-)Konzentration an bestimmten Lokalisationen auf Tumoraktivität hindeuten. Allerdings ist ein positiver Befund nicht malignomspezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen. Aktuell werden meist kombinierte PET/CT-Geräte verwendet, die seit dem Jahr 2001 auf dem Markt¹⁵ sind. Damit soll eine präzisere Lokalisierung der PET-Befunde erreicht werden, als bei einem Verfahren der nachträglichen Fusionierung von PET- und CT-Aufnahmen. Neben zahlreichen anderen Indikationen wird die PET; PET/CT auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom angewandt.¹⁶

B-2.4 Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens

Als Grundlage für die Bewertung des Nutzens der PET; PET/CT liegt der IQWiG-Abschlussbericht vor¹. Das IQWiG gelangt dabei zu dem Fazit, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann¹(S. xviii). Dieses Ergebnis resultierte daraus, dass die Bewertung auf der Grundlage randomisierter Studien¹ (S. 15 f.) durchgeführt werden sollte, um eine hinreichende Ergebnissicherheit darzulegen. Dies war jedoch aufgrund des Fehlens solcher ergebnissicherer Studien nicht möglich. Zusätzlich wurden diagnostische Genauigkeits- und prognostische Studien recherchiert und bewertet. Das IQWiG gelangt diesbezüglich zu dem Fazit, dass „[...] für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik [gezeigt wurde]. Letztere bestand überwiegend aus der CT. Für die Erkennung von Lebermetastasen zeigen die Ergebnisse [...] eine vermutlich höhere Testgüte der PET bzw. PET/CT gegenüber einer Diagnostik mit der CT bzw. einer nicht näher differenzierten konventionellen Diagnostik.“ (siehe Fußnote 1. Einschränkend wird dabei u. a. das häufig hohe Verzerrungspotenzial der vorliegenden Studien vermerkt.

Der patientenrelevante Nutzen der PET; PET/CT-Diagnostik beim rezidivierenden KRK ist somit nicht belegt, die PET; PET/CT zeigt aber aufgrund hoher Testgüte, dass die Möglichkeit besserer Behandlungsergebnisse bestehen kann. Sowohl ausweislich des IQWiG-Berichts als auch ausweislich der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom¹⁶ sind mehrere Anwendungsmodalitäten der PET; PET/CT denkbar. Zwar verweist die S3-Leitlinie zur Abklärung eines Verdachts auf das Vorliegen eines Rezidivs, der durch einen erhöhten CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Wert vorliegen kann, darauf, dass dann weitere bildgebende Verfahren und gegebenenfalls eine PET-Untersuchung einzusetzen seien (S. 184). In Bezug auf die Wertigkeit diagnostischer Methoden in der Nachsorge wird jedoch ausgeführt (S. 190 - 191), dass die PET, PET-CT und PET-MRT in der programmierten Nachsorge keinen Stellenwert habe, da insgesamt die Datenlage als nicht ausreichend eingeschätzt und u. a. das Auftreten falsch positiver Befunde als bedenklich bezeichnet wurde (S. 190). Demgegenüber wird formuliert, die Durchführung einer PET/CT-Untersuchung zu präoperativer Ausbreitungsdiagnostik könne bei Patientinnen und Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden, jedoch nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie (S. 97).

Im Ergebnis ist daher insbesondere bezogen auf die spezifische Indikation einer PET; PET/CT-Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion (insbesondere von Lebermetastasen) die Relevanz der Fragestellung auch in G-BA am 15. August 2013 in

¹⁵ Deutsche Forschungsgemeinschaft. PET-CT [online]. 09.02.2005 [Zugriff: 29.10.2009]. URL: http://www.dfg.de/download/pdf/foerderung/programme/wgi/pet_ct_stellungnahme_050209.pdf.

¹⁶ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL

einem Sachverständigengespräch zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Vertretern verschiedener maßgeblicher Fachgesellschaften bestätigt worden.

Zu dieser Fragestellung liegen inzwischen zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor, die beide der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik vor einer möglicherweise durchzuführenden Lebermetastasen-Resektion galten (Ruers et al. 2009¹⁷, Moulton et al. 2014¹⁸). Diese wurden teilweise (insofern Ergebnisse bereits bekannt waren) sowohl in der aktuellen S3-Leitlinie (S. 151 ff.) als auch im Abschlussbericht des IQWiG (S. 126 f.) beschrieben bzw. diskutiert. So wurden in der Studie von Ruers et al. (2009) signifikante Ergebnisse lediglich in Bezug auf Eingriffe festgestellt, bei denen sich in der Durchführung der Operation herausstellte, dass eine vollständige Resektion aller bekannten Tumorlokalisationen unmöglich war, lediglich gutartige Veränderungen in Chirurgie und Histopathologie nachweisbar waren oder ein erneutes Rezidiv innerhalb von 6 Monaten auftrat. Diese Eingriffe wurden im Nachhinein als „überflüssig“ deklariert. Tatsächlich nicht durchgeführt wurden jedoch hier nur wenige Eingriffe (5/75 entsprechend 7 % der Patientinnen und Patienten in der PET/CT-Studiengruppe). In der Studie von Moulton et al. 2014 wurde beobachtet, dass trotz vieler zusätzlicher oder abweichender diagnostischer Befunde in einer zusätzlichen PET/CT nur bei einem Anteil von rund 8 % (21 von 263) der Patientinnen und Patienten eine Therapieänderung resultierte. Als Ergebnis der beiden Studien ist insgesamt festzustellen, dass der Nutznachweis, der mit Hilfe dieser Studien bei anderen Ergebnissen möglich gewesen wäre, nicht gelungen ist. Dies basiert wesentlich darauf, dass allein auf PET/CT-Ergebnissen beruhende Therapieänderungen nur in geringer Zahl vorgenommen wurden. Somit waren eine Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen und darüber ein Nutzen naturgemäß nicht nachweisbar.

Zusätzlich war zu erwägen, ob es im Rahmen des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms weitere Anwendungsfelder der PET/CT gibt, für die hinreichende Erkenntnisse bereits vorliegen und für die eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, sodass auch für diese Anwendungsfelder das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative und das Potenzial zur Erprobung bestätigt werden kann. Nach sorgfältiger Abwägung auf der Grundlage der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes, aktueller relevanter Leitlinien und der Ergebnisse der Anhörung von Sachverständigen sowie der Stellungnahmeverfahren kommt der G-BA zu dem Schluss, dass von einer Erprobung dieser Fragestellung gegenwärtig abgesehen werden soll.

Diese Fragestellung, insbesondere die Abklärung eines Rezidivverdachts aufgrund einer Erhöhung der durch einen erhöhten CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Wert, wird sowohl in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie¹⁶ als auch in einer aktuellen US-amerikanischen Leitlinie (NCCN-Leitlinie¹⁹) diskutiert. Dabei wird zugleich deutlich, dass ein hohes Maß an Unsicherheit über den Nutzen der PET/CT in dieser spezifischen Anwendung besteht. In der NCCN-Leitlinie wird hierzu ausgeführt, dass die Mitglieder des Leitliniengremiums deutlich unterschiedlicher Auffassungen waren, ob eine PET/CT sinnvoll sein kann, wenn in einer CT-Bildgebung guter Qualität kein Rezidiv entdeckt werden kann (MS-46). In der deutschen S3-LL wird zwar auch die Möglichkeit einer Abklärung eines Rezidivverdachts u. a. mit PET/CT

¹⁷ Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruijm J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18) F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med.* 2009 Jul;50(7):1036-41

¹⁸ Moulton CA, Levine MN, Law C et al. 2012. Survival analysis of PETCAM: A multicenter randomized controlled trial of PET/CT versus no PET/CT for patients with resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 390). Moulton CA, Levine MN, Law C et al. 2011. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM); Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, Fairfull Smith RJ, Jalink DW, Husien M, Serrano PE, Hendler AL, Haider MA, Ruo L, Gulenchyn KY, Finch T, Julian JA, Levine MN, Gallinger S. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 May 14; 311(18):1863-9.

¹⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 03.2014 (27.01.2014). NCCN.org

gesehen bzw. diskutiert. Die dort zum Beleg in Bezug auf die PET/CT angegebenen Publikationen^{20, 21} sind allerdings ungeeignet, um den Wert der PET/CT in dieser spezifischen Anwendung zu untermauern, da es sich um veraltete, teilweise unsystematische und unspezifische Aussagen handelt. Die Leitlinie enthält in Bezug auf diese spezifische Anwendung der PET/CT auch keine explizite Empfehlung.

In Bezug auf die Kriterien, wann von einem begründeten Rezidivverdacht ausgegangen werden kann, zeigt der IQWiG-Abschlussbericht¹, dass diesbezüglich eine erhebliche Heterogenität besteht (s. Tabelle 17, S. 65 ff. sowie S. 116 f. zur Diskussion), da bei den dort eingeschlossenen diagnostischen Studien zwar häufig u. a. eine CEA-Erhöhung begründend für einen Rezidivverdacht war. Es wurden jedoch auch verschiedene andere Diagnoseverfahren, teilweise auch in nicht immer klar zuzuordnender Weise, verwandt. Eine aktuell publizierte Übersichtsarbeit²² gelangt zu dem Ergebnis, dass speziell zur Abklärung eines Rezidivverdachts aufgrund einer Erhöhung des CEA-Wertes die PET/CT eingesetzt werden könnte, wenn auch unter Verwendung weniger ergebnissicherer, nahezu ausschließlich retrospektiver Studien. Insgesamt ist damit nicht klar, dass lediglich eine CEA-Erhöhung als einen Rezidivverdacht begründend angesehen werden kann. Auch in der deutschen S3-Leitlinie (S. 184)¹⁶ wird ausgeführt, dass ein erheblicher Anteil an kolorektalen Tumoren (30 %) kein CEA freisetzen. Zudem wird eine insgesamt widersprüchliche Erkenntnislage für einen Einsatz von CEA in der Nachsorge kolorektaler Karzinome konstatiert. Aufgrund dieser erheblichen Unsicherheitsfaktoren erscheint eine lediglich auf einer beobachteten CEA-Erhöhung basierende Definition eines Rezidivverdachts nicht zulänglich. Eine Problematik des Einsatzes der PET/CT in diesem Zusammenhang ergibt sich auch vor dem Hintergrund, dass zwar generell ein Nutzen der Nachsorge angenommen wird, welche Vorgehensweisen mit welchen Verfahren diesen Nutzen bewirkt, wird jedoch als sehr unsicher angesehen^{16,19,23}. Auch zwei Publikationen, die über die Durchführung randomisierter Studien zur PET/CT im Rahmen der Nachsorge berichten^{24,25} ergeben insofern keinen weiteren Aufschluss. In der einen Publikation bzw. Studie²⁴ wurde die PET/CT bei Patientinnen und Patienten in der Nachsorge, bei denen noch gar kein Rezidivverdacht bestand, eingesetzt, somit außerhalb des Rahmens der vorliegenden Bewertung auf der Grundlage der Anträge nach § 135 Abs. 1 SGB V bzw. § 137c SGB V. Nach Angaben der S3-LL (S. 190) wird in einer weiteren Publikation²⁵ über eine weitere Studie berichtet, die aufgrund des „Erscheinens einer neuen PET-CT Generation“ abgebrochen worden sei. Zu dieser sind somit keine Ergebnisse verfügbar.

B-2.5 Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die Erkennung von ggf. aufgetretenen Rezidiven kolorektaler Karzinome und deren adäquate Behandlung sind fraglos notwendig, da bei Nicht-Erkennung bzw. Nicht-Behandlung von einem Fortschreiten der Erkrankung auszugehen ist. In Bezug auf eine mögliche Relevanz der

²⁰ Huebner, R.H., et al., A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*, 2000. 41(7): p. 1177-89

²¹ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2003. 125(4): p. 1235-45

²² Lu YY, Chen JH, Chien CR, Chen WT, Tsai SC, Lin WY, Kao CH. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Aug;28(8):1039-47

²³ Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.

²⁴ Sobhani, I., et al., Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2008. 98(5): p. 875-80.

²⁵ Winawer, S., et al., Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2003. 124(2): p. 544-60. [Die lt. S3-LL in der Publikation enthaltenen Angaben finden sich in dieser nicht wieder. PET bzw. PET/CT sind kein Gegenstand dieser Publikation. Möglicherweise handelt es sich um eine versehentlich falsch gesetzte Referenz im Text der Leitlinie]

Anwendung der PET; PET/CT in diesem Kontext, ist wesentlich die Fragestellung relevant, ob eine präoperative Abklärung beim Rezidiv mit Hilfe der PET; PET/CT bei einer möglich erscheinenden Metastasenresektion zu besseren patientenrelevanten Ergebnissen führt, als mit Hilfe anderer Verfahren (u. a. CT und MRT) bzw. ohne zusätzliche Anwendung von PET; PET/CT.

Die Relevanz der Fragestellung einer präoperativen Abklärung der Metastasierung wird deutlich, da bei Patientinnen und Patienten mit (rezidivierendem) kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-)reseziert werden konnten, in der Vergangenheit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50 % beobachtet wurden¹⁶(S. 149, Tabelle 8). Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome werden auf rund 25 bis 40 % geschätzt, während diese Rate bei nicht operierten Patientinnen und Patienten, zumindest in einer Studie, lediglich bei gut 3 % lag¹⁶(S. 150). Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen²⁶, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass die Unterschiede (insbesondere deren Ausmaß) zwischen der erhöhten Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Metastasen erfolgreich reseziert werden konnten und solchen bei denen dies nicht möglich war oder ein solcher Versuch nicht unternommen werden konnte, auch auf Selektionseffekten basieren könnten: Patientinnen und Patienten deren Metastasen (erfolgreich) reseziert wurden, haben möglicherweise ohnehin eine günstigere Prognose. Das Ausmaß der beobachteten Effekte spricht jedoch eher für einen zumindest substanziellen Beitrag der Metastasenresektion. Auch von neueren, systemischen (Chemo-) Therapien kann ein vergleichbarer Erfolg bei Patientinnen und Patienten, bei denen keine Metastasenresektion durchgeführt wurde, nicht erwartet werden, wie auch in dem durch den G-BA durchgeführten Sachverständigengespräch deutlich wurde. Eingriffe zur Metastasenresektion sind jedoch auch, zumindest in Bezug auf Lebermetastasen, mit einem erheblichen, zwischen 2 und 8 % geschätzten perioperativen Mortalitätsrisiko verbunden¹⁶ (S. 150). Zusätzlich ist anzumerken, dass unklar ist, ob und inwiefern die angegebenen günstigen Ergebnisse, die bei ausgewählten Gruppen von Patientinnen und Patienten mit einer Metastasenresektion erzielt wurden, davon abhängen ob ggf. unerkannte, weitere Metastasen bereits zum Zeitpunkt der Resektion vorlagen – die vorliegenden (historischen) Ergebnisse zum Langzeitüberleben nach Metastasenresektion wurden sehr wahrscheinlich ohne eine vorherige Bildgebung mit PET; PET/CT erreicht. Ob und welche (anderen) Bildgebungs- oder anderen Diagnoseverfahren im Rahmen der Entscheidungsfindung angewandt wurden ist vielfach unklar.

Im Ergebnis lässt sich festhalten, dass Diagnostik und Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig sind. Ob und welchen Stellenwert PET; PET/CT-Untersuchungen hierbei besitzen ist gegenwärtig unklar.

²⁶ Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10; 25(29):4575-80.

B-2.6 Bewertung des Potenzials

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien (insbesondere Moulton et al. 2014) zeigen, dass die bisherigen Versuche, den Nutzen der PET/CT in der Indikation nachzuweisen nicht erfolgreich gewesen sind, obwohl insbesondere die genannte Studie hierzu geeignet war. Es war daher zu erwägen, ob damit noch von einem Potenzial gesprochen werden kann und ob sich in diesem Zusammenhang eine Erprobung gemäß § 137e SGB V realisieren lässt oder ob, insofern ein Potenzial nicht mehr erkennbar ist, auf der vorliegenden Erkenntnisgrundlage der fehlende Nutzen als abschließendes Ergebnis der Bewertung festzuhalten ist. In dieser Abwägung wurde davon ausgegangen, dass aufgrund günstiger, wenn auch unsicherer, Ergebnisse zur Testgüte weiterhin die Möglichkeit besteht, dass bessere patientenrelevante Ergebnisse bei Diagnostik und Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms bei Verwendung der PET; PET/CT bei Patientinnen und Patienten zur Entscheidungsfindung über die weitere Therapie, primär bezogen auf eine mögliche bzw. erfolgversprechende Resektion von Leber- und/oder Lungenmetastasen und insbesondere gegenüber einer systemischen Therapie resultieren könnten.

In der Gesamtabwägung ist der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom zwar nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO gegeben. Zudem ergibt sich das Potenzial einer Erprobung ergänzend zu Abs. 3 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage Studien geplant werden können, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Es kann erwartet werden, dass dies der Fall ist, da solche, insbesondere randomisierte, Studien sowohl im Rahmen der vorliegenden Indikation als auch generell zur Bildgebung mit PET bzw. PET/CT vorliegen²⁷. Bei der bzw. den Erprobungsstudie(n) soll es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO) handeln.

B-2.7 Zusammenfassung

Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit, Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, Potenzial zur Erprobung sowie der sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit beruht auf dem IQWiG-Bericht zur PET beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom, weiteren Beratungen, der Berücksichtigung der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom sowie einer Sachverständigenanhörung. Auf diesen Grundlagen kommt der G-BA zum dem Schluss, dass der Nutzen der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom nicht belegt ist, die Methode jedoch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative nach 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO bzw. ergänzend das Potenzial zur Erprobung aufweist, insofern auch entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 4. VerfO in Bezug auf alle Fragestellungen bzw. Anwendungsfelder der PET/CT für die ein Potential besteht, Erprobungsstudien geplant werden können, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau ermöglichen.

Der G-BA kann bei Methoden, bei denen der Nutzen (noch) nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 die Aussetzung des Bewertungsverfahrens beschließen, bis entsprechende Ergebnisse laufender Studien vorliegen. Auf Grundlage der bisherigen Beratungen sind dem G-BA allerdings keine relevanten laufenden Studien hinreichend sicheren Erkenntnisniveaus bekannt, was den Beschluss von Erprobungs-Richtlinien nach § 137c SGB V und 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 2 VerfO erforderlich macht. Die nach 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO vorgesehene jährliche Prüfung ausgesetzter Beschlüsse ermöglicht die Überprüfung, ob Erprobungs-Richtlinien in Kraft getreten sind, sowie des jeweiligen Fortgangs der Erprobung bzw. die ggf.

²⁷ Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grosselfinger R, Hausner E, Sauerland S, Lange S. Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality. J Nucl Med. 2012 Jul; 53(7):1016-25.

notwendige Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2. VerfO Anforderungen an die Qualität nach 2. Kapitel § 22 Abs. 1 Satz 4 VerfO wird der G-BA ggf. nach Vorlage der Studienkonzeptionen bzw. der Studienprotokolle der Erprobungsstudien regeln.

B-3 Anhang

B-3.1 Entwicklung von studienrelevanten Fragestellungen zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

B-3.1.1 Fragen / Antworten der Sachverständigen zur Vorbereitung der Anhörung am 15. August 2013

1.	<p>Gegenwärtig gehen wir, aufgrund vorliegender Erkenntnisse, davon aus, dass der Einsatz der PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms insbesondere in Bezug auf die Frage der kurativen Operabilität bei Fernmetastasen das Potenzial eines patientenrelevanten Nutzens besitzt. Insbesondere handelt es sich dabei um die Detektion weiterer Metastasen (insbesondere Lebermetastasen) und/oder einer ausgedehnteren Metastasierung aufgrund von diagnostischen Vorgehensweisen unter Einschluss von PET; PET/CT gegenüber solchen ohne deren Verwendung. Dies könnte mit der Konsequenz verbunden sein, dass der Ansatz einer kurativen Resektion ggf. verlassen wird. Wir bitten Sie um Kommentierung bzw. Bewertung dieser Einschätzung. Sollte eine solche diagnostische Bewertung der Metastasierung im Rahmen einer Studie auf Lebermetastasen beschränkt bleiben? Sollten auch Lungenmetastasen oder Metastasen anderer Lokalisationen berücksichtigt werden? Welche Bedeutung hat ggf. die nicht-kurativ (palliativ) intendierte Metastasenresektion?</p>
Buhr (DGAV)	<p>Nach meiner Meinung stimmt diese Einschätzung und sollte in weiteren Studien Berücksichtigung erlangen. Die hohe Genauigkeit der 18F-FDG-PET/CT in der Differenzierung zwischen Lokalrezidiv und postoperativen bzw. posttherapeutischen Residuen konnte mittlerweile in zahlreichen Studien bewiesen werden und ist allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Zudem gelingt häufig der Nachweis bzw. Ausschluss einer extrahepatischen Metastasierung. Das Review von Brush et al. zeigt gepoolte Daten von 5 retrospektiven Studien mit einer Sensitivity von 91 % (95 % CI 87 % to 95 %) und einer Spezifität von 91 % (95 % CI 0.85 % to 95 %) (Brush Health Technology Assessment 2011; Val. 15: No. 35 ISSN 1366-5278.). Es sollten auch weitere Metastasierungsorte (nicht nur Lebermetastasen) in die Studie eingeschlossen werden. So besteht beispielsweise eine diagnostische Lücke in dem Feld der Peritonealkarzinose. Die Ausdehnung der Tumore ist für die operative Patientenselektion ein entscheidender Faktor. So gibt es Arbeitsgruppen, die sich bereits mit diesem Thema beschäftigt haben. Das Ziel einer solchen Studie war die Ermittlung der diagnostischen Wertigkeit der 18F-FDG-PET /CT sowie PET und CT allein in der Vorhersage der peritonealen Tumorausdehnung im Vergleich zum intraoperativen Staging. Im Vergleich zu PET und CT allein erzielte dabei die kombinierte PET/CT die genauesten Resultate in der Vorhersage der peritonealen Tumorausdehnung vor Peritonektomie und intraperitonealer Perfusion (HIPEC) und erweist sich damit als eine weitere diagnostische Möglichkeit für eine Patientenselektion (Pfannenber A. et al. Fortschr Röntgenstr 2009; 181 - 206).</p>
Raab (DGCH)	<p>Die in der Frage skizzierte Einstellung teile ich in vollem Umfang. Eine Beschränkung auf Lebermetastasen sehe ich allerdings nicht als sinnvoll an. Außerdem meine ich, dass stets eine PET-CT und nicht eine alleinige PET durchgeführt werden sollte. Nach meiner Beobachtung hat sich dies auch in der Praxis inzwischen durchgesetzt.</p> <p>Ergänzend ist die Resektion von Lokalrezidiven zu erwähnen. Insbesondere die Resektion von Rektumkarzinomrezidiven erfordert regelhaft maximal ausge-</p>

	<p>dehnte Eingriffe, deren Nutzen in einigen Fällen durch den Nachweis von Fernmetastasen im PET-CT in Frage gestellt werden kann. Auch für die Differenzierung zwischen einem lokalen Rezidiv und einer Narbenbildung im kleinen Becken ist ein PET-CT erheblich besser als alle denkbaren anderen diagnostischen Methoden.</p> <p>Nach meiner Meinung wird auch die palliative Metastasenresektion eine erheblich zunehmende Bedeutung gewinnen. Mit der immer größeren Sicherheit chirurgischer Eingriffe ergeben sich schon jetzt (und in Zukunft noch mehr) Situationen, in denen palliative Resektionen eine Alternative oder eine wichtige Ergänzung zu medikamentöser Tumortherapie sein können. Eine Bedeutung sehe ich dabei auch im Rahmen der HIPEC bei peritoneal metastasiertem kolorektalem Karzinom.</p>
<p>Hohenberger (DGK)</p>	<p>Wahrscheinlich blieben etwa 15 % bis 20 % von Patienten mit Leber- bzw. Lungenmetastasen eines kolorektalen Karzinoms eine Laparotomie bzw. Thorakotomie erspart, wenn über die üblicherweise in diesen Fällen durchgeführte CT-/MRT-Diagnostik zusätzlich ein PET/CT durchgeführt würde. Diese dann zusätzlich erfolgte PET-Diagnostik hätte dann aber wahrscheinlich keinen Einfluss auf einen Überlebensvorteil des insgesamt betrachteten Patientenkollektivs, sehr wohl aber für Einzelpatienten. In den für die objektive Einschätzung auf der Basis evidenzbasierter Medizin hierzu verwertbaren Publikationen ist nicht erkennbar, inwieweit durch Chemotherapie vorbehandelte Patienten in diese Studien ausgeschlossen wurden, da im Falle einer neoadjuvanten Chemotherapie PET-Untersuchungen faktisch nicht mehr verwertbar sind. Dies schränkt die vorausgehend gemachte Aussage erheblich ein. Aus der persönlichen täglichen Praxis dürften sehr viel weniger als oben genannt, Patienten tatsächlich von einer PET-Untersuchung vor einer geplanten Resektion bzw. Radiofrequenzablation profitieren. Sofern eine prospektive Studie geplant ist, sollte diese bei Kolonkarzinomen auf Lebermetastasen beschränkt bleiben, im Falle von Rektumkarzinomen aber auch Lungenmetastasen einschließen.</p> <p>Eine palliativ intendierte lokale Metastasenbehandlung (Resektion oder Ablation) sollte unter allen Umständen aus diesen Überlegungen ausgeschlossen werden, da hinreichend belegt ist, dass jegliche palliative interventionelle Maßnahme, seien sie chirurgisch oder lokal interventionell durch Radiofrequenzablation, Laserablation oder auch Strahlentherapie durchgeführt, so gut wie keinerlei Einfluss auf nachfolgende Lebensqualität oder Überleben haben.</p>
<p>Scheidhauer (DGN)</p>	<p>Die beschriebene Einschätzung/ Ausgangssituation ist richtig dargestellt, aber bzgl. der möglichen Konsequenzen nicht vollständig: auch im Fall von einem Metastasennachweis muss ein kurativer Ansatz nicht unbedingt verlassen werden, dies hängt von der Lokalisation und Anzahl und damit ggf. Operabilität der Metastasen ab. (z. B. Leber, Lunge, ggf. auch andere risikoarm anzugehenden Lokalisationen). Wichtig ist ein prospektives, randomisiertes Studiendesign (s.u. Frage 7). Die Auswertung (outcome) sollte dabei z. B. auch mögliche Komplikationen einbeziehen, wenn Metastasen nicht bzw. nicht kurativ (palliativ) operiert werden (können) im Sinne einer Übertherapie.</p> <p>Ein negativer PET/CT Befund kann entsprechend im Umkehrschluss ein entscheidender Grund für eine gezielte Operation mit kurativem Ansatz sein.</p> <p>Die diagnostische Bewertung bzw. OP-Fähigkeit der Lebermetastasen selbst sollte bzgl. Sensitivität bevorzugt durch die MRT (z. B. Diffusion) erfolgen. Vorteil der PET/CT ist eine hohe Spezifität (gilt für Herdbefunde der Leber > 1 - 2 cm).</p> <p>Eine Studie muss nicht ausschließlich auf eine Lebermetastasierung beschränkt bleiben, auch Lungenmetastasen oder andere einzelne Tumorkomplexionen sind mit derselben Zielsetzung einschließbar.</p>

	Zur Bewertung einer nicht-kurativen (palliativen) Metastasenresektion ist die Einbindung in ein onkologisches Konzept (interdisziplinäres Tumorboard) notwendig und wünschenswert.
Rödel (DEGRO)	<p>Aufgrund der höheren Testgüte zur Detektion von Lokalrezidiven und Fernmetastasen der PET/CT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist es durchaus möglich, dass die darauf beruhende Differentialtherapie (z. B. OP von operablen Lebermetastasen, Rektumkarzinom-Rezidiv bei ansonsten cM0 oder auch operabler Oligometastasierung) patientenrelevanten Nutzen besitzt.</p> <p>Prinzipiell könnte dieser Nutzen bei allen oligometastasierten Tumoren mit kurativem Potential zum Tragen kommen, also auch bei Lungen-M1 oder anderen Lokalisationen. Neben kurativ-operativen Verfahren könnte dies auch auf weitere kurative Verfahren, wie die Radiochirurgie, zutreffen.</p>
Wiedenmann (DGVS)	<p>Die vorliegende Fragestellung ist aktuell absolut klinisch relevant und vor allem für die Auffindung des lokoregionären Rezidivs, aber auch für die Auffindung von Fernmetastasen (Leber, Lunge, Cerebrum) von Bedeutung. Aus klinischer Erfahrung erfolgt unter Ausschluss eines PET-CTs ein „Under“-Staging im klinischen Alltag in ca. 20 % der Fälle. Hiermit verbunden ergibt sich der Möglichkeit einer Therapieänderung (z. B. Inoperabilität – systemische Therapie) bzw. früheren Detektion.</p> <p>Vor dem Hintergrund fehlender, belastbarer randomisierter Studien mit dem Endpunkt Therapieänderung ergibt sich daraus die zwingende Notwendigkeit einer klar strukturierten Studie zur Klärung der Wertigkeit des PET-CTs im Rahmen des CRC-Stagings.</p> <p>Wichtig ist hierbei, dass die Studie auf den neuesten Stand der Technologie, d. h. mittels PET-CT und nicht nur mit separaten PET und CT und anschließender Bildfusion durchgeführt wird. Bezüglich der Machbarkeit und biometrischer Voraussetzungen siehe Frage 7 und dessen Beantwortung</p>
Antoch (DRG)	<p>Der Einsatz der PET; PET/CT beim Rezidiv ist sinnvoll um die Operabilität des Patienten genauer zu beurteilen. So kann z. B. der Nachweis weiterer okkulten Metastasen eine Resektion einer solitären Lebermetastase unter kurativen Gesichtspunkten ausschließen. Das Ziel des Einsatzes der PET/CT in diesem Kontext ist die Vermeidung unnötiger operativer Eingriffe und der Wechsel zu einer systemischen, palliativen Therapie. Eine so angelegte Studie sollte nicht nur die Leber einschließen, sondern über eine Ganzkörperbildgebung alle möglichen Metastasen nachweisen können. Ein sinnvoller Studienansatz ist somit die PET; PET/CT präoperativ vor kurativer Operation/Therapie.</p> <p>Zur Leber ist Folgendes festzuhalten: Lediglich ältere Studien konnten beim Nachweis von Lebermetastasen einen Vorteil der PET gegenüber anderen Schnittbildverfahren nachweisen. Die MRT-Technik hat sich seitdem jedoch entscheidend weiterentwickelt. Nach neueren Studien, die PET; PET/CT mit der MRT bei der Frage nach Lebermetastasen vergleichen, ist die MRT mit modernen Sequenzen (z. B. Diffusionswichtung) oder leberspezifischem Kontrastmittel der PET; PET/CT in der diagnostischen Genauigkeit überlegen. Diese Überlegenheit zeigt sich insbesondere bei kleinen Metastasen, die aufgrund der Auflösung der PET sowie der Atembewegung während der PET-Akquisition in der PET; PET/CT oft nicht sichtbar sind (hier insbesondere Metastasen < 1cm Durchmesser). In der täglichen Praxis wird daher bereits heute bei der alleinigen Fragestellung nach Lebermetastasen regelmäßig eine MRT und keine PET; PET/CT durchgeführt.</p>
2.	Trotz Hinweisen auf die Wirksamkeit und den Nutzen unterschiedlicher Vorgehensweisen im Follow-up der Nachsorge von Patienten, die erfolgreich mit kurativer Intention (chirurgisch, sowie ggf. mit zusätzlicher, adjuvanter Therapie) behandelt wurden und bei denen kein Tumor mehr nachweisbar

	<p>war, ist von Heterogenität in Bezug auf die Gestaltung der Nachsorgeprogramme auszugehen. Die PET; PET/CT wird in aktuellen Leitlinien nicht als Teil des generellen Nachsorgeprogramms empfohlen. Welche spezifische Rolle der PET; PET/CT sehen Sie ggf. für spezifische Patientengruppen (z. B. Staging in der Primärtherapie, Rezidivrisiko) und/oder für den Stellenwert der PET; PET/CT in einer Stufendiagnostik/einem diagnostischen Algorithmus? (z. B. Anwendung von Tumormarkern wie CEA oder anderen, Koloskopie, CT- und MRT-Bildgebung)? In welchem Zusammenhang stünde eine solche PET; PET/CT-Untersuchung zu dem unter 1. geschilderten Anwendungsfeld? Welche genauen Befundkonstellationen eines Rezidivverdacht gibt es für den Einsatz der PET und welchen Stellenwert hat die PET für die Klärung der Operabilität bei gesichertem Rezidiv?</p>
<p>Buhr (DGAV)</p>	<p>Die PET/CT kann eine hohe Treffsicherheit in der Detektion von Metastasen bei ungeklärtem CEA-Anstieg bieten. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Sensitivität und die Spezifität der PET/CT Untersuchung deutlich höher ist, als die des Tumormarkers CEA (98 % versus 68 % bzw. 95 % versus 82 %) Kula Z et al. [Evaluation of positron emission tomography by using F-18-fluorodeoxyglucose in diagnosis of recurrent colorectal cancer.] Pol Merkur Lekarski 2004;17:63-6. Trotzdem sollte die PET/CT nicht als Standardverfahren in der Nachsorgetherapie angewendet werden, da die Gesamtnachsorge mit Ultraschall, Tumormarker, Röntgenthorax und CT vergleichbar gute Ergebnisse erzielt und die Kosten bzw. den Aufwand der PET/CT Untersuchung damit nicht rechtfertigen.</p>
<p>Raab (DGCH)</p>	<p>Die Feststellung, dass Nachsorge unterschiedlich gehandhabt wird ist richtig. Da die generelle Frage, ob Nachsorge sich im Durchschnitt lebensverlängernd auswirkt, noch nicht eindeutig positiv beantwortet ist, können naturgemäß auch zum PET-CT keine entsprechenden Daten vorgelegt werden. Es wäre aber ein durchaus sinnvoller Ansatz, eine Studie mit und ohne PET-CT in der regulären Nachsorge bei CRC durchzuführen.</p> <p>Für spezielle Situationen halte ich das PET-CT in der Nachsorge schon heute für sinnvoll, z. B. bei ansteigenden CEA-Werten, ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv lokalisiert werden konnte.</p> <p>In der Primärtherapie halte ich ein PET-CT nur dann für sinnvoll, wenn eine primär metastasierte Situation oder ein weit fortgeschrittener Primärtumor vorliegt (>pT3b) oder auch bei unerklärlich hohen CEA-Werten ohne bildgebenden Metastasennachweis.</p> <p>Für die Klärung der technischen Operabilität bei gesichertem Rezidiv hat die PET-CT keine wesentliche Bedeutung, wohl aber für die Klärung der "prognostischen" Operabilität, also, ob eine ggf. sehr ausgedehnte Operation für einen individuellen Patienten sinnvoll erscheint.</p>
<p>Hohenberger (DGK)</p>	<p>In der programmierten Tumornachsorge nach erfolgter kurativer Behandlung hat die PET-Untersuchung keinen Stellenwert. Dies gilt auch in gleicher Weise und dies umso mehr für palliative Resektionen. Eine Ausnahme könnte die R1-Resektion des Rektumkarzinoms sein. Aber auch in diesen Fällen stützt sich die Nachsorge zur Erfassung eines mit erhöhter Wahrscheinlichkeit zu erwartenden Lokalrezidives auf die CT- bzw. MRT-Untersuchung.</p> <p>Einen besonderen Stellenwert bzgl. der Bewertung von durch Bildgebung im Sinne der „Bindegewebsvermehrung“ sich präsentierende Befunden stellen Patienten nach der chirurgischen Behandlung eines Rektumkarzinoms dar. In diesen Fällen stellt sich sehr häufig die Frage, ob es sich hierbei um Folgen einer Anastomoseninsuffizienz oder Vernarbungen nach einer Rektumexstirpation bzw. um ein Lokalrezidiv handelt. In allen diesen Situationen kann sich ein PET-positiver Befund ergeben, wobei ebenso chronische Entzündung wie auch</p>

	<p>Lokalrezidiv zugrunde liegen können. Durch CT-gesteuerte Stanzbiopsie dieser bzgl. ihrer Dignität dann fraglichen Läsionen lässt sich in der Regel mit überwiegender Wahrscheinlichkeit eine Diagnose herbeiführen.</p> <p>Meines Wissens gibt es hierzu keinerlei Daten aus qualifizierten Studien.</p> <p>Aus der persönlichen Erfahrung nimmt auch in diesen Fällen eine PET-Untersuchung in den allermeisten Fällen keinen Einfluss auf das weitere Vorgehen, geschweige denn auf die Prognose dieser Patienten.</p>
Scheidhauer (DGN)	<p>Die PET/CT kann vor einer primären Therapie zum (Fern-) Metastasen-Staging als schnelles, einzeitiges Ganzkörperverfahren hilfreich sein, (v.a. bei höhergradigem Primärtumor), da z. B. eine neoadjuvante Ctx sich von einer definitiven Ctx bei systemischer Metastasierung unterscheidet (=> Onkologie); für die Differenzierung des Primärtumors hat sie keine Bedeutung.</p> <p>Analog dazu kann die PET/CT gezielt bei einem Rezidiv-Verdacht eingesetzt werden (Tumormarkeranstieg (CEA) ohne offensichtliche Metastasen, Klinik, Koloskopie oder andere (zufällige/externe) Bildgebung). Als einzeitiges Ganzkörperverfahren sollte die PET/CT unter Zeit- und Kostenaspekten (zu prüfen) eher frühzeitig in einer solchen Studiendiagnostik/diagnostischem Algorithmus in einem Studiendesign platziert werden mit dem Vorteil einer ggf. gezielten weiteren Diagnostik.</p> <p>Befundkonstellation ist der o.g. Verdacht auf ein Rezidiv (Bestätigung bzw. Unwahrscheinlich-machen), bei gleichzeitiger Prüfung der Relevanz des PET/CT für die Klärung der Operabilität bei gesichertem Rezidiv entsprechend den unter Frage 1 aufgeführten Kommentaren, insbesondere Nachweis/Ausschluss von Metastasen.</p>
Rödel (DEGRO)	<p>PET/CT hat in der systematischen Nachsorge nach R0-Resektion +/- (neo-)adjuvanter Therapie eines KRK gegenwärtig keine Indikation. Hilfreich evtl. in der Abgrenzung narbige Veränderungen versus Lokalrezidiv beim Rektumkarzinom bei unklaren Befunden in CT/MRT mit oder ohne CEA-Erhöhung</p> <p>Beim Staging in der Primärsituation evtl. zur Verifikation eines primär oligo-metastasierten Stadiums mit noch kurativer Therapieoption bei OP des Primärtumors und der Oligometastasen. Wissenschaftlich interessant auch zum Monitoring der Therapieantwort auf neoadjuvante Radiochemotherapie mit optionaler Wait-and-see Strategie beim Rektumkarzinom.</p>
Wiedenmann (DGVS)	<p>Der Stellenwert des PET-CTs wird vor allem für die Sicherung des lokoregionären Rezidivs und an zweiter Stelle erst für die Früherkennung von Fernmetastasen gesehen. Hierbei könnten besonders Patienten mit postoperativ persistierendem bzw. kontinuierlich steigendem CEA als eigene Gruppe betrachtet werden, die für die Durchführung des PET-CTs randomisiert werden und in Folge verlaufskontrolliert werden könnte.</p> <p>Problematisch für die Datenauswertung ist hierbei sicherlich die Heterogenität dieser Patientengruppe bezüglich Grading und auch Tumorausmaß.</p> <p>Zu klären wäre auch wie man mit Patienten bei positiven PET- jedoch negativen CT-Befund verfahren würde.</p>
Antoch (DRG)	<p>Primärstaging:</p> <p>Die Literatur belegt, dass die FDG-PET; PET/CT für die Beurteilung des lokalen Tumorstadiums (T-Stadium) und einer möglichen lokoregionären Lymphknotenmetastasierung keine Vorteile gegenüber den anderen Schnittbildverfahren hat. Somit besteht im Primärstaging lediglich eine mögliche Indikation für den Nachweis von Fernmetastasen. Hier kann eine vergleichende Studie mit der Computertomographie diskutiert werden. Die Operation würde so nicht vermieden, da bei der überwiegenden Zahl der Patienten die Operation des Primärtumors unabhängig von einer möglichen Fernmetastasierung durchgeführt wird (wg. des</p>

	<p>Risikos des Ileus/Darmverschlusses im Verlauf). Die weitere Therapie würde aber durch eine Änderung des Tumorstadiums beeinflusst.</p> <p>Rezidivnachweis:</p> <p>Im Falle eines steigenden Tumormarkers (CEA) in der Tumornachsorge sind zwei Szenarien denkbar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stufendiagnostik: <ul style="list-style-type: none"> • CT-Bildgebung als erste Untersuchung. Sollte nach der CT ein potentiell operables Rezidiv vorliegen sollten mit der PET; PET/CT weitere Metastasen entsprechend des o.g. Punktes 1 präoperativ ausgeschlossen werden. • Ferner sollte die PET; PET/CT bei unklaren Befunden in der CT ergänzt werden (Beispiel: Differenzierung von Narbengewebe und Tumorrezidiv bei Patienten nach Therapie eines Rektumkarzinoms). 2. „All-in-one“-Ansatz: <ul style="list-style-type: none"> • Direkte PET; PET/CT zum Rezidivnachweis und ggf. operativer Planung <p>Wie bereits unter Punkt 1 beschrieben hat die PET; PET/CT einen hohen Stellenwert für die Klärung der Operabilität bei gesichertem Rezidiv.</p>
3.	<p>Welche Unterschiede sind in Bezug auf die Lokalisation (einzelne Kolonabschnitte, Rektum) im Rahmen der o. g. Fragestellung von Bedeutung? Können Patienten mit Primärtumoren unterschiedlicher Lokalisationen zusammen betrachtet werden oder sollte eine differenzierte Analyse erfolgen? Sollte die Betrachtung auf eine der Gruppen beschränkt werden? Gibt es weitere Kriterien, anhand derer die Patienten stratifiziert werden sollten, z. B. biologische Eigenschaften des Primärtumors (z. B. genetischer Mutationsstatus) oder andere Parameter?</p>
Buhr (DGAV)	<p>Da das PET/CT wie bereits beschrieben den Stellenwert vor allem in der Diagnostik von Fernmetastasen und weniger im Staging des Primärtumors hat, ist es m.E. nicht zwingend notwendig für eine Studie die Lokalisation der Primärtumoren einzeln zu betrachten. Sollte aufgrund der Größe der Gruppen eine Subgruppenanalyse möglich sein, kann diese natürlich durchgeführt werden.</p>
Raab (DGCH)	<p>Unterschiede sind in Bezug auf die Lokalisation sind nicht von wesentlicher Bedeutung, allenfalls insofern als eine Lokalrezidivlokalisierung im kleinen Becken anders einzuschätzen ist als intraperitoneal.</p> <p>Auch im Übrigen gibt es keine Anhaltspunkte für eine sinnvolle Begrenzung oder Stratifizierung. Namentlich korrelieren die biologischen Eigenschaften des Primärtumors nach meiner Kenntnis nicht mit Spezifität oder Sensitivität einer Rezidiv- oder Metastasendetektion durch PET-CT.</p>
Hohenberger (DGK)	<p>Zu dieser Fragestellung liegen aus meiner Kenntnis keinerlei Daten in der Literatur vor.</p> <p>In Bezug auf das Rektumkarzinom habe ich mich bereits vorausgehend geäußert.</p> <p>Zum Kolonkarzinom stellt sich die Frage nach einer eventuellen zusätzlichen PET-Untersuchung, wenn ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert wurde und dieses resektabel erscheint, so gut wie nie.</p> <p>Weitere „biologische Eigenschaften“ haben hierauf keinerlei Einfluss, ebenso eventuelle genetische Hintergründe.</p>
Scheidhauer (DGN)	<p>Seitens der PET/CT erscheint eine Unterscheidung in Bezug auf die Lokalisation nicht zwingend notwendig. Ebenso erscheint eine Beschränkung auf eine einzige Lokalisation nicht notwendig, da Aussagen bzgl. Metastasierung und damit Sinnhaftigkeit einer Operation oder systemischer Therapie im Prinzip gleich sein sollte</p>

	(=> Expertise Onkologe/Chirurgie). Bzgl. weiterer Stratifizierung (biologische Eigenschaften wie genetischer Mutationsstatus oder Differenzierungsgrad) ist die Datenlage seitens PET/CT nicht belastbar, wobei generell entdifferenzierte, schnell proliferierende Tumore einen erhöhten Glukosemetabolismus aufweisen und damit die PET sensitiver ist.
Rödel (DEGRO)	Lokal-fortgeschrittenes Rektumkarzinom (UICC II und III) sollte von übrigen Kolonabschnitten separat betrachtet werden, da zumeist Vorbehandlung mittels Radiochemotherapie. Stratifizierung auch nach stattgehabter adjuvanter Therapie (ja/nein) in der Primärsituation des Kolonkarzinoms. Mutationsstatus nach meiner Kenntnis für Fragestellung nicht relevant.
Wiedenmann (DGVS)	Aufgrund mangelnder Datenlage kann hierzu keine klare Aussage gemacht werden.
Antoch (DRG)	Da der Einsatz der PET; PET/CT überwiegend für den Nachweis von Fernmetastasen bzw. zum Rezidivnachweis geeignet ist, ist eine Differenzierung nach Lokalisationen nicht sinnvoll. Die Untersuchung sollte mit der unter Punkt 1 genannten Fragestellung – unabhängig von der Tumorlokalisierung und Biologie – als Ganzkörperuntersuchung durchgeführt werden, um alle möglichen Metastasierungsorte einzuschließen. Die meisten kolorektalen Karzinome sind FDG-PET positiv, so dass hier eine weitere Differenzierung wenig Sinn macht.
4.	Ist das Gesamtüberleben nach ggf. erfolgter Fern-Rezidivresektion aus Ihrer Sicht eine geeignete primäre Zielgröße zur Bewertung unterschiedlicher Vorgehensweisen im Rahmen der Fragestellung? Wäre, aus Ihrer Sicht, eine andere primäre Zielgröße vorzuziehen? Welche weiteren (ggf. sekundären) Zielgrößen wären aus Ihrer Sicht notwendig bzw. geeignet (z. B. Lebensqualität der betroffenen Patienten)?
Buhr (DGAV)	Hier kommt es natürlich auf das Studiendesign an. Geht es nur um die Diagnostik der Fernmetastasen, dann ist das Gesamtüberleben relativ irrelevant. Wenn das Gesamtüberleben herangezogen wird müssen zwangsläufig alle anderen Parameter gleich sein (vor allem die Anzahl und Art der systemischen Chemotherapie). Da bei der Fragestellung PET/CT zur Frühdetektion der Fernmetastasen wahrscheinlich fokussiert werden soll, ist der Parameter "Möglichkeit der RO-Resektion" natürlich sehr wichtig.
Raab (DGCH)	Das Gesamtüberleben ist natürlich das, worauf es für den Patienten neben seiner Lebensqualität entscheidend ankommt. Allerdings wird das Gesamtüberleben nach Rezidiv von unterschiedlichen Dingen beeinflusst, z. B. auch von der Therapie nach dem Nachweis eines evtl. Re-Rezidives. Außerdem müsste ein klarer einheitlicher Ausgangspunkt für die Messung des Gesamtüberlebens festgelegt werden. Für Studienzwecke erscheinen überdies Parameter besser geeignet deren Eintrittszeitpunkt früher ist als das Versterben eines Patienten. Aus meiner Sicht ist das rezidivfreie Überleben somit die beste primäre Zielgröße. Sinnvolle sekundäre Endpunkte wären z. B. das Gesamtüberleben, die Lebensqualität und auch das Muster der Re-Rezidivierung.
Hohenberger (DGK)	Die Gesamt- wie auch rezidivfreie Überlebensrate nach erfolgter chirurgischer Therapie von Fernmetastasen wie auch Lokalrezidiven ist ein wichtiger und gut geeigneter Parameter zur Bewertung unterschiedlicher Vorgehensweisen. Selbstverständlich ist die Einschätzung der Lebensqualität der betroffenen Patienten selbst ein weiterer guter Parameter. Allerdings ist er der am schwierigsten zu erhebende Parameter, darüber hinaus korreliert er nach der vorliegenden Datenlage andererseits sehr gut mit dem Auftreten von insbesondere Lokalrezidiven.

<p>Scheidhauer (DGN)</p>	<p>Gesamtüberleben oder auch rezidivfreies Überleben sind prinzipiell sehr gute primäre Zielgrößen für unterschiedliche 'Vorgehensweisen', d.h. in erster Linie für Therapien jedweder Art.</p> <p>Dagegen ist es generell sehr schwierig, einen diagnostischen Test und damit auch die Bildgebung und PET/CT bezüglich eines direkten therapeutischen Effekts zu prüfen, zumal diese häufig in diagnostischen Ketten/ eingefahrenen Vorgehensweisen/ Algorithmen, aber auch therapeutische Interventionen eingebunden sind. Die getrennte Betrachtung eines einzelnen diagnostischen Tests bezüglich des Krankheitsverlaufes ist in der Regel kaum möglich, wäre extrem teuer und zeitaufwendig und bei den multifaktoriellen Einflüssen auf das Patientenmanagement kaum messbar, und dies gilt auch für die Bildgebung (B. Hillman J Nucl Med 2013).</p> <p>Geeignete Zielgrößen für (neue) diagnostische Tests können eine Verbesserung des Stagings und damit eine individuelle Patienten-orientierte Änderung im Therapiemanagement sein. In diesem Sinne auch Lebensqualität der betroffenen Patienten z. B. durch Vermeidung einer Übertherapie.</p>
<p>Rödel (DEGRO)</p>	<p>Gesamtüberleben ist wichtigster primärer Endpunkt. Sekundäre Endpunkte: Veränderung der Therapie aufgrund des PET/CT-Einsatzes, Time-to-progression nach erfolgter Rezidivresektion, Komplikationen, Lebensqualität.</p>
<p>Wiedenmann (DGVS)</p>	<p>Das gesamte Überleben wäre sicherlich der optimale, primäre Endpunkt. Problematisch hierbei ist jedoch, dass aufgrund unterschiedlicher, zentrenspezifischer, operativer Behandlungsergebnissen und nachgeschalteten, variablen medikamentösen Therapien, z. T. verbunden mit neuen Therapiestudien eine Endpunktbestimmung erheblich erschwert wird. Von daher wäre zu überlegen, ob eine Änderung der Therapie als akzeptabler Endpunkt betrachtet werden könnte (Beispiel: Unterlassen einer Laparotomie bei Erkennung von Fernmetastasen in der Lunge oder Cerebrum).</p>
<p>Antoch (DRG)</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist eine geeignete Größe.</p> <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten, bei denen die PET; PET/CT zu einer Änderung des therapeutischen Prozederes geführt hat. • Zahl der vermiedenen Operationen • Lebensqualität der betroffenen Patienten • Progressionsfreies Überleben
<p>5.</p>	<p>Die Anwendung und Evaluation welcher Kriterien bzw. welche Vorgehensweise ist empfehlenswert, um die kurative Operabilität von Metastasen standardisiert zu beurteilen (u. a. bezogen auf erkrankungsspezifische Resektabilität oder bezogen auf den Allgemeinzustand)?</p>
<p>Buhr (DGAV)</p>	<p>Die PET/CT sollte auch hier nicht standardmäßig eingesetzt werden. Ebenso ist sie für die Fragestellung der lokalen Resektabilität eher ungeeignet. Das konventionelle CT/MRT oder beispielsweise der intraoperative Ultraschall reichen für diese Fragestellung aus. Allerdings kann das PET/CT wie oben beschrieben, zum Ausschluss weiterer Fernmetastasen (z. B. Hirnmetastasen) herangezogen werden, die ggf. die operative Indikation von lokal resektable Metastasen in Frage stellt.</p>
<p>Raab (DGCH)</p>	<p>Dies ist eine der schwierigsten Fragen. Letztendlich kann nur ein erfahrener Chirurg diese Beurteilung vornehmen. Was dies allerdings ist "Erfahrung" und wie sie ggf. belegt werden kann, ist schwer zu definieren. Hinweise können sich z. B. ergeben aus der Relation zwischen Primär- und Sekundäroperationen, die in einer Klinik oder durch einen Operateur erfolgen und aus Art, Ausdehnung und Erfolg solcher Eingriffe.</p>

	<p>Zwei Feststellungen können aber ganz sicher getroffen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (und wohl auch Lungenmetastasen) sind eklatant chirurgisch untertherapiert. Vielen Patienten entgeht der damit verbundene therapeutische Nutzen. 2. Die alleinige Tatsache der Existenz eines zertifizierten Darmzentrums sagt überhaupt nichts über die Kompetenz der entsprechenden Klinik oder deren Leiters zu Beurteilung einer Metastasenresektabilität.
Hohenberger (DGK)	<p>Die präoperative Bewertung der Resektabilität von Metastasen im Gesunden (als den bei weitem wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Prognose der betroffenen Patienten) schwankt auch zwischen ausgewiesenen Experten erheblich. Letztendlich liefert nur die pathohistologische Bewertung von Resektaten eine hinreichend verwertbare Abschätzung der weiteren Prognose. Darüber hinaus nimmt auch der Differenzierungsgrad des Primärtumor bzw. seiner Metastasen und die Anzahl der bei einer chirurgischen Resektion entfernten Metastasen Einfluss auf die Prognose (z. B. Fong-Score).</p>
Scheidhauer (DGN)	<p>Zu dieser Frage ist durch die PET/CT abgesehen von der Ganzkörperdiagnostik (z. B. Anzahl Metastasen, unerwartete Fernmetastasen) keine wesentliche Zusatzinformationen über die Morphologie (CT-Komponente) hinausgehend zu erwarten. => Expertise Chirurgie.</p>
Rödel (DEGRO)	<p>Dies müssen chirurgische Kollegen beantworten.</p>
Wiedenmann (DGVS)	<p>Die Beantwortung dieser Frage ist aufgrund unterschiedlicher, chirurgischer Behandlungsergebnisse als schwierig einzuschätzen.</p>
Antoch (DRG)	<p>Sicherlich eine Frage, die der Chirurg beantworten muss. Aus radiologischer Sicht gibt es keinen „Standard“, wann eine Metastase kurativ zu operieren ist. Neben der Zahl, Größe und Lokalisation der Metastasen sind mögliche kardiovaskuläre Begleiterkrankungen etc. des Patienten entscheidend. Es handelt sich somit immer um eine patientenbasierte, individuelle Entscheidung und keinen „Standard“.</p>
6.	<p>Welche besonderen Qualitäts-Anforderungen an die Durchführung von PET; PET/CT-Untersuchungen bzw. -Geräte sind für den skizzierten Anwendungszweck (s. Nr. 1) oder andere Anwendungszwecke (ggf. differenziert) notwendig?</p>
Buhr (DGAV)	<p>Es zeigt sich in der Literatur ein Vorteil der neuen Generation von FDG PET/CT Scannern, (Herbertson et al. Established, emerging and future roles of 18 FDG PET -CT in the management of colorectal cancer. <i>CI in Radiol</i> 2009;64:225-37). Zudem zeigen drei Studien (Votrubova J et al. The role of 18 FOG-PET -CT in the detection of recurrent colorectal cancer. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2006; 33:779-84. Even-Sapir E, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: 18 FOG PET-CT after abdominoperineal or anterior resection. <i>Radiology</i> 2004; 232: 815-22., Kim JH et al. Comparison between 18 FOG PET, in-line 18 FOG PET-CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. <i>J Nucl Med</i> 2005; 46: 587-95), dass die Kombination FOG PET/CT gegenüber der alleinigen Verwendung von FOG PET einen diagnostischen Vorteil in der Detektion von Rezidiven zu haben scheint. Daher sollte neben einem standardisieren Protokoll auch die technische Seite in das Studiendesign berücksichtigt werden.</p>
Raab (DGCH)	<p>keine Antwort</p>
Hohenberger (DGK)	<p>Diese Frage berührt auch die erforderlichen technologischen Anforderungen an die Durchführung einer PET/CT-Untersuchung. Diese Frage ist vor allen Dingen</p>

	<p>von Experten auf dem Gebiet der Nuklearmedizin und Pathologie zu beantworten. Grundsätzlich ist die derzeitige Ausstattung von PET/CT-Geräten in Deutschland als technisch sehr hoch stehend einzuschätzen.</p>
Scheidhauer (DGN)	<p>Es sollte grundsätzlich nur von einer PET/CT Anwendung die Rede sein (Stand der Technik); eine ausschließliche PET Untersuchung ist nicht zeitgemäß. Darüber hinaus sollte immer die bestmögliche PET/CT-Technik angewendet werden, dabei differenziert werden zwischen einer PET/CT mit sog. voll diagnostischer CT (orale/rektale/i.v. KM Gabe, Lunge in Inspiration usw.) und einem sog. nicht diagnostischen CT-Teil, wenn eine aktuelle CT-Diagnostik vorliegt; in jedem Fall sollte z. B. eine adäquate Untersuchung und Bewertung der Lunge erfolgen. Die Entscheidung für das Untersuchungsprotokoll wird in der Regel vom durchführenden Nuklearmediziner/Radiologen in Abhängigkeit der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Diagnostik (z. B. Sono, CT, MRT) durchgeführt (sog. Rechtfertigende Indikation).</p> <p>Die PET/CT Untersuchungen sollten selbstverständlich hohen Qualitätsanforderungen (Stand der Technik) genügen. Hierzu gibt es entsprechende Leitlinie (Aktivitätsmenge, Untersuchungsdauer, Einwirkungszeit des Radiopharmakons FDG, quantitative Auswertung (SUV), standardisierte Dokumentation usw.). Eine ausschließliche PET Untersuchung ist obsolet, entsprechend auch eine ausschließliche Befundung des PET-Datensatzes. Durch die Ärztlichen Stellen für Qualitätssicherung und hohen Anforderungen des Strahlenschutzes ist die Abbildungsqualität der verfügbaren PET/CT Scanner im Allgemeinen hoch und qualitativ durchaus vergleichbar. Bei der vergleichsweise geringen Anzahl von PET-Standorten könnte auch eine zentrale Qualitätskontrolle bzw. Standardisierung (Standard Phantom) durchgeführt werden, bei unterschiedlichen System und Herstellern ist dies jedoch nicht leicht möglich und erscheint nicht zwingend erforderlich.</p> <p>Bewährt hat sich neben der lokalen Auswertung/Befundung eine zentrale Panel-Auswertung in interdisziplinärem Konsens (z. B. Studien zu den Hodgkin Lymphomen). Die Mindestanforderungen sind vergleichsweise schnell zu erstellen und allgemein akzeptiert.</p> <p>Darüber hinaus Definition des Zeitpunktes der PET/CT Diagnostik, d.h. am besten vor einer Therapie oder genügend lange nach einer Therapie. Eine PET/CT Diagnostik im primären Staging hat z. B. den Vorteil, dass vor Therapie die FDG-Sensitivität des individuellen Tumors geprüft werden kann, was hilfreich bei der späteren Abklärung eines Rezidivverdacht sein kann, wobei die meisten kolorektalen Karzinome PET-positiv sind.</p>
Rödel (DEGRO)	<p>Dies müssen radiologische/nuklearmedizinische Kollegen beantworten.</p>
Wiedenmann (DGVS)	<p>Besonders zu berücksichtigen wäre hierzu die Einhaltung eines Protokolls bezüglich des Applikationsmodus des Kontrastmittels und Radiotracers verbunden mit exakter Definition von Messzeiten wie auch der Verwendung einheitlicher Gerätschaften, zum Beispiel beim PET-CT den Einsatz von Cts mit ausreichender Auflösung (s.1-vs. 128 Zeiler!).</p>
Antoch (DRG)	<p>Die Anforderungen sind abhängig vom Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Untersuchungsregion sollte mindestens ein Gesichtsfeld vom Unter- rand der Orbita bis auf die Oberschenkel umfassen, um alle möglichen Metastasen zu erfassen <p>CT-Kontrastmittel (intravenös und oral) sollten zur Anwendung kommen um diagnostische CT-Daten als Teil der PET/CT zu generieren und so die diagnostische Genauigkeit der PET/CT gegenüber einer nativen CT-Diagnostik zu erhöhen</p>

7.	Welche weiteren, bisher nicht genannten, Aspekte sind aus Ihrer Sicht bei der Konzeption und Durchführung einer Studie zu berücksichtigen?
Buhr (DGAV)	Keine weiteren Einfügungen.
Arnold (DGHO)	keine Antwort
Hohenberger (DGK)	<p>Für eine eventuelle Studie müsste differenziert werden zwischen Patienten mit ausschließlichen Lungen- und Lebermetastasen (ohne Lokalrezidiv) sowie solchen mit einem Lokalrezidiv ausschließlich eines Rektumkarzinoms. Patienten mit einem Lokalrezidiv eines Kolonkarzinoms müssten ebenfalls ausgeschlossen werden.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Einschlusses dieser Patienten dürfte keine systemische Therapie (Chemo- oder Antikörpertherapie) sowie „Targeted“ Therapie für die Patienten mit Fernmetastasen bzw. eine Radio-/Radiochemotherapie im Falle eines Lokalrezidives unmittelbar vorausgegangen sein.</p> <p>Zielkriterien sollten Ersparung einer Laparotomie bzw. Thorakotomie für den Patienten sowie rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren sein.</p>
Scheidhauer (DGN)	<p>Hier sind vor kurzem sowohl ein IQWiG-Bericht als auch eine Aktualisierung der S-3 Leitlinie verfasst worden. Allgemeiner Tenor bez. des Einsatzes der PET-CT war, dass eigentlich überhaupt keine adäquate prospektive und randomisierte Studien zu den Fragestellungen vorliegen. Eine klinische Studie im Rahmen der Erprobungs-Richtlinie sollte daher unbedingt die dort aufgeführten Kritikpunkte systematisch, möglichst umfassend und einvernehmlich-interdisziplinär aufgreifen.</p> <p>Die PET/CT sollte auf Grund Ihrer speziellen Eigenschaften (Hybridverfahren, Ganzkörpertechnik, funktionelle Diagnostik mit hohem Kontrast) eher frühzeitig erfolgen, mit ggf. nachfolgenden gezielten diagnostischen Verfahren. Da es zur Sicherung eines positiven PET/CT Befundes außer einer evtl. zytologischen oder histologischen Klärung keinen „Goldstandard“ gibt, sondern oft nur ein Vergleich mit der konventionellen Diagnostik bzw. dem klinischen Verlauf stattfinden kann, ergibt sich für eine Studien-Fragestellung die Gelegenheit und der Reiz, dass auch konventionelle bildgebende Verfahren entsprechend parallel überprüft werden könnten. Eine getrennte Evaluierung von PET und CT ist durch die genannten Möglichkeiten der Hybridbildgebung und die erwiesene Verbesserung vor allem der Spezifität der PET ohnehin nicht mehr sinnvoll</p> <p>Eine PET/CT Studie in o.g. Setting sollte unabdingbar prospektiv und randomisiert durchgeführt werden; hierzu gibt es verschiedene Möglichkeiten (=> Expertise Statistik): z. B. Randomisierung bezüglich der Durchführung der PET/CT (also PET/CT nur bei 50 % der Pat.) und dann im PET-Arm eine Differenzierung der Therapie je nach PET-Befund.</p> <p>Oder Durchführung einer PET/CT bei allen Pat. mit Rezidivverdacht und dann Randomisierung sowohl bei Pat. mit positivem als auch mit negativem Befund bezüglich einer Intervention (Operation) und dann Bewertung bez. patientenspezifischer Endpunkte. (S.Janatzek Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswesen (ZEFO) 2011)</p>
Rödel (DEGRO)	Randomisierung zwischen Anwendung von PET/CT versus Verzicht darauf ist Patienten wahrscheinlich schwierig zu vermitteln.
Wiedenmann (DGVS)	Ausreichende Biometrie einschließlich Berechnung der Machbarkeit (ausreichende Patientenzahl) mit Power der Studie (z. B. bei Randomisierung Festlegung des zu erwartenden Unterschiedes zwischen konventionellem Staging und zusätzlichem PET-CT), Berücksichtigung der Tumordifferenzierung und des Tumorausmaßes usw.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

	Separat wäre auch zu überlegen, ob unter Einsatz neuer medikamentöser Therapien die Beurteilung des biologischen Ansprechens (Biological response) von Bedeutung sein könnte.
Antoch (DRG)	Fallzahlkalkulation, Ansprechen möglicher Studienzentren, Definition eines Koordinators, Kostenerstattung im Rahmen der Studie

B-3.1.2 Wortprotokoll zur Anhörung von Sachverständigen am 15. August 2013

Sachverständige	Fachgesellschaft
Herr Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Raab Klinikum Oldenburg gGmbH Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)
Herr Prof. Dr. Claus Rödel Direktor der Universitätsklinik für Strahlentherapie/Radioonkologie Universitätsklinikum Frankfurt/Main	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)
Herr Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Herr Prof. Dr. med. Heinz J. Buhr Emerit. Chefarzt der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Herr Prof. Dr. Gerald Antoch Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Düsseldorf	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Herr Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann Medizinische Klinik m. S. Gastroenterologie und Hepatologie Charité Campus Virchow-Klinikum in Vertretung für Herrn Prof. Malek, Tübingen	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Herr Prof. Dr. med. Dr. h. .c. Werner Hohenberger Präsident der DGK Universitätsklinikum Erlangen	Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)

Geschäftsführung: Ich begrüße Sie ganz herzlich zu dieser Anhörung, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ausgerichtet, aber von der Arbeitsgruppe Positronenemissionstomographie durchgeführt wird, die sich mit der Entwicklung von studienrelevanten Fragestellungen zum Einsatz der PET beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom befasst hat. Sie werden es vielleicht mitbekommen haben: Heute Morgen haben wir uns mit dem Einsatz im Bereich des Ösophaguskarzinoms befasst. Es ist auch kein Geheimnis, dass die dritte Tumorentität, bei der geprüft werden soll, ob der Einsatz der PET im Rahmen einer Studie weiterentwickelt werden soll, das maligne Melanom ist. Das hatte der G-BA in seiner Sitzung im April entschieden. – So weit zu dem inhaltlichen Themenfeld, in dem wir uns befinden.

Ich begrüße die von den einzelnen Fachgesellschaften benannten Experten. Wir machen gleich eine Vorstellungsrunde. Dann werden wir Sie kennenlernen und Sie uns. Ich weise darauf hin, dass von dieser Sitzung ein Wortprotokoll erstellt wird. Es dient zwei Zwecken. Der eine ist, dass es am Ende keinen Streit darüber geben soll, was der einzelne Experte gesagt hat, nur weil ich etwas nicht richtig oder anders verstanden habe. Das Zweite und Wichtige ist, dass eine Dokumentation deshalb notwendig ist, falls einer der hier Anwesenden, aber natürlich auch Klinikleiter oder die, die im Rahmen einer späteren Erprobungsstudie entweder als Leistungserbringer oder als wissenschaftliche Institution infrage kommen, ins Rennen zu gehen, durch diese Beratung hier einen gewissen Informationsvorsprung gegenüber anderen Bewerbern erlangt haben, die nicht dabei sind. Dieser Informationsvorsprung ist auszugleichen. Bei einem Vergabeverfahren will man das selbst nicht gefährden. „Vergabeverfahren“ soll heißen: Welche wissenschaftliche Institution würde eine zukünftige Studie durchführen, und wer wird Leistungserbringer?

Wir hatten Ihnen das mitgeteilt, Sie sind hier. Sie haben sich schriftlich geäußert, und es kommen noch schriftliche Äußerungen. Ich gehe davon aus, dass Sie mit diesem Vorgehen einverstanden sind.

Noch zum Wortprotokoll: Ich bitte Sie um Wortmeldungen, damit der Stenograf weiß, wem er die Aussage zuordnen muss. Ich rufe Sie dann auf.

Zur Anrede: Ich bitte Sie um Verständnis, dass wir uns mit Nachnamen anreden, den Titel weglassen. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden. So haben wir das in der Arbeitsgruppe und auch im Unterausschuss geübt.

Dauer: Bis 17 Uhr.

Damit will ich es gut sein lassen und in die Vorstellungsrunde einsteigen.

(Die Sachverständigen und die Mitglieder der AG PET stellen sich vor)

Hier sind unsere Trägerorganisationen benannt worden, die Vertragsärzte, die Vertretung der Kassenseite, DKG und Patientenvertretung als mitberatende Institutionen.

Wir haben uns diese Anhörung so vorgestellt, dass wir Ihnen anbieten, zu Anfang fünf bis maximal zehn Minuten das vorzutragen, was Ihnen wichtig ist. Das ist ein Angebot; es ist kein Zwang; Sie können es gerne wahrnehmen.

Im Folgenden soll es so weitergehen, dass wir uns von Frage zu Frage fortbewegen. Bei der Anhörung heute Morgen wurde schon bei der ersten Frage übergreifend und lange diskutiert. Je weiter die Diskussion fortschritt, desto weniger blieb übrig. Am Ende ist für alle Gelegenheit, weitere Kommentare abzugeben oder Ausführungen zu machen. Ich hoffe, wir schaffen das bis 17 Uhr.

Wir kommen zu Frage 1:

Gegenwärtig gehen wir aufgrund vorliegender Erkenntnisse davon aus, dass der Einsatz der PET, PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms insbesondere in Bezug auf die Frage der kurativen Operabilität bei Fernmetastasen das Po-

tenzial eines patientenrelevanten Nutzens besitzt. Insbesondere handelt es sich dabei um die Detektion weiterer Metastasen (insbesondere Lebermetastasen) und/oder einer ausgehnteren Metastasierung aufgrund von diagnostischen Vorgehensweisen unter Einschluss von PET, PET/CT gegenüber solchen ohne deren Verwendung. Dies könnte mit der Konsequenz verbunden sein, dass der Ansatz einer kurativen Resektion gegebenenfalls veranlasst wird. Wir bitten Sie um Kommentierung bzw. Bewertung dieser Einschätzung. Sollte eine solche diagnostische Bewertung der Metastasierung im Rahmen einer Studie auf Lebermetastasen beschränkt bleiben? Sollten auch Lungenmetastasen oder Metastasen anderer Lokalisationen berücksichtigt werden? Welche Bedeutung hat gegebenenfalls die nicht-kurativ (palliativ) intendierte Metastasenresektion?

Möchte einer der Sachverständigen Ausführungen zu seinen schriftlich vorgelegten Antworten vortragen, Ergänzungen, Betonungen? – Herr Raab, gerne.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich glaube schon, dass man ein paar einleitende Worte dazu sagen kann. Ich sehe aus der praktischen Bedeutung dieses Verfahrens eine dringende Notwendigkeit, dass man zu einem Punkt kommt, wo man sagt: Das muss in eine vernünftige Anwendung gebracht werden. Im Moment sind wir in der misslichen Lage, Patienten fragen zu müssen, ob sie privat versichert sind, damit sie dieses Verfahren bekommen können. Bei jedem gesetzlich Versicherten führen wir lange Kämpfe und müssen lange Begründungen schreiben, um vielleicht in dem einen oder anderen Fall durchzudringen. Wenn wir jetzt hier eine Studie machen, um das mit einer Basis zu versehen, finde ich das gut. Ich fände es nicht mehr ganz so gut, wenn das dazu dienen würde, die Dinge zu protrahieren und auf die Zukunft, auf das Erwarten von Studienergebnissen zu verweisen. Vielmehr müssen wir dazu kommen, dass das insgesamt sehr bald liberaler gehandhabt wird. Ich verweise auch darauf, dass man das bei früheren diagnostischen Verfahren nicht so gehandhabt hat. Die Einführung des CT oder des MRT war auch nicht davon abhängig, dass man Überlebensvorteile für die Patienten nachgewiesen hat, sondern es hat sich einfach so durchgesetzt. Das PET/CT ist ein Verfahren, das von einer in meinen Augen schon sehr gut erwiesenen Bedeutung ist.

Was die Ausführung anbelangt, wollte ich einen kurzen Kommentar dazu vorweg geben: dass ich einen kleinen Widerspruch zwischen den Aussagen von Herrn Hohenberger und mir festgestellt habe. Wir können das nachher vielleicht noch ausdiskutieren. Ich glaube schon, dass wir über die fortgeschrittenen, über die rezidierten metastasierten Situationen reden müssen. Aber ich glaube auch, dass es einen sehr guten Grund gibt, über palliative Situationen zu reden. Ich denke, es gibt in der onkologischen Therapie allgemein einen Paradigmenwechsel weg von der Kaskade Chirurgie, Chemotherapie, supportive Therapie, die eine Einbahnstraße gewesen ist, hin zu einer Situation, wo nicht immer Chirurgie an erster Stelle steht, manchmal auch anderes, was aber im Wesentlichen ein Kreisverkehr ist, wo man in alte Positionen zurückkehren kann. Dieses interdisziplinäre Konzept auch mit Wiederholbarkeit von Chirurgie und chemotherapeutischen Maßnahmen, auch Strahlentherapie, auch in palliativen Situationen, intendierten palliativen Resektionen, hat dazu geführt, dass wir in vielen Fällen in der Lage sind, gerade bei kolorektalen Karzinomen aus der Krankheit einen chronischen Verlauf zu machen. Ich teile nicht die Auffassung, dass palliative Chirurgie an dieser Stelle keinen Sinn macht, sondern ich bin ganz sicher, dass das gut ist. Das bedeutet, wenn wir über Lebermetastasen reden, dass wir auch dann, wenn wir zum Beispiel sagen, wir wollen die Leber reseziieren, und finden in einem PET/CT noch andere Manifestationen, über eine Resektion nachdenken können und dass wir auch bewusst palliative Situationen ansehen sollten und schauen sollten, was unter Umständen dabei herauskommt. Ob das alles in derselben Studie geschehen muss, sei im Moment dahingestellt. Es ist aber in jedem Fall, ob kurativ oder palliativ intendiert, von großer Wichtigkeit, dass wir

im Vorwege eine möglichst umfassende Information über die Tumorausdehnung haben und wissen, ob ein Herd in der Lunge hochwahrscheinlich einer Metastase entspricht oder nicht.

Letzte Bemerkung – ich habe ja fünf bis zehn Minuten, wie Sie sagten – zum lokalen Rezidiv: Auch das ist ein Punkt, den ich heute gerne diskutiert hätte. Ich operiere viele lokale Rezidive von Rektumkarzinomen im Becken. Wir haben sehr häufig die Schwierigkeit, zu differenzieren, zum Beispiel bei einer Raumforderung oder einem im CT sichtbaren Volumen im kleinen Becken: Ist das Narbe, oder ist das Tumor? Wenn ja, welche Anteile entsprechen am ehesten einem lokalen Rezidiv, und welche Anteile sind am ehesten Narbe? Das ist entscheidend für die Operationsplanung und auch das Ausmaß und damit hinterher für die Lebensqualität für den Patienten.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Darf ich vorab eine Frage stellen? – Was ist überhaupt die Zielsetzung dieses Treffens?

Geschäftsführung: Ein Austausch zu den vorgelegten Fragen.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Nur Gedankenaustausch?

Geschäftsführung: Ja. Sie sind hier, weil klinische Expertise zu den von Ihnen vertretenen Fachgebieten erwünscht ist. Der Großteil der Fragen, die sich die AG gestellt hat, hat sie in den Fragenkatalog eingefügt. Heute wird keine Richtlinie fertiggestellt. Man bewegt sich dahin: Was ist eine Fragestellung für eine mögliche Erprobungsstudie?

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Jetzt sind Leitlinien verabschiedet worden, die auch PET zum Inhalt haben. Das IQWiG hat sich auch damit befasst. Diese Datenlage ist allen bekannt, oder?

Geschäftsführung: Das ist jetzt nicht Gegenstand. Ich gehe davon aus, dass das so ist. – Das ist jetzt eine Frage an alle: Ist Ihnen das bekannt?

GKV-SV: Das IQWiG hat sich deswegen damit befasst, weil wir es beauftragt haben.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Es ist die Frage, ob das jeder weiß. Es sind jetzt Leitlinien verabschiedet worden, die vielleicht noch nicht allen zugänglich sind. Ich weiß es nicht.

GKV-SV: Nochmals: Wir haben es beauftragt.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Ich weiß das.

GKV-SV: Dann wissen wir auch, was die gemacht haben.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger und der Vertreter des GKV-SV, bitte mit Wortmeldung. Sonst wird es problematisch. – Die KBV.

KBV: Sie bezweifeln, dass außer dem Vertreter des GKV-SV noch jemand über die Vorgehensweisen im Bilde ist. Das möchte ich gern unterstützen. Wir als zuständige Arbeitsgruppe im G-BA haben das IQWiG beauftragt, immer mit der Rückkoppelung, insbesondere wenn es um Indikationsstellung oder die Planung von Erprobungsstudien geht, und darüber informiert. Allerdings ist der Stellenwert von Leitlinien in der Frage einer Weiterentwicklung in Richtung Studie nur dann sinnvoll, wenn es sich um Fragen handelt, die wir hier adressiert haben.

Geschäftsführung: GKV-SV.

GKV-SV: Ich bestätige, was die Vorredner sagten. Was in den S3-Leitlinien in der Fassung vom Juni 2013, nach meinem Verständnis hoch aktuell, zu PET in verschiedenen möglichen Fragestellungen gesagt ist, ist mir bekannt. Ich glaube, dass es den meisten anderen auch bekannt sein dürfte. Ich denke, davon können wir ausgehen. Ich habe durchaus Fragen dazu. Das können wir später klären. Ich will erst einmal Ihre Frage beantworten. Ich denke, davon kann man ausgehen. Ob das geteilt wird, ist eine andere Frage, aber darüber können wir sprechen.

Geschäftsführung: Sofern sich die anderen Bänke nicht gemeldet haben, gehe ich davon aus, dass sie Kenntnis von den angesprochenen Unterlagen haben. – Herr Buhr.

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Ich wollte eine Ergänzung zu Herrn Raab machen. Das Lokalrezidiv beim Rektum müsste dringend mit dabei sein. Da werden Patienten oft über wie viele CTs und MRTs geschleust. Sie werden punktiert etc., und es kommt immer noch nicht heraus, ob ein Rezidivstart vorhanden ist oder nicht. Deswegen würde ich diese Fragestellung, weil das in der Frage 1 nicht richtig herausgearbeitet ist – neben den Metastasen ist das ein ganz wichtiger Punkt – herausstellen.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Auch ich wollte Stellung zu dem nehmen, was Herr Raab zum Thema möglicher Endpunkt einer Studie gesagt hat, was immer das für eine Studie sein wird. Auch wenn ich das in meiner Stellungnahme etwas unglücklich ausgedrückt habe: Das Gesamtüberleben oder das Überleben der Patienten ist sicherlich ein wünschenswerter Endpunkt, der beste Endpunkt, den man potenziell hat, ist aber bei diagnostischen Verfahren denkbar ungeeignet, weil das nicht von dem diagnostischen Verfahren per se abhängt, sondern insbesondere von der Therapie, die nachfolgt. Das heißt: Wie wird dieser Patient hinterher therapiert? Das heißt, das Gesamtüberleben als potentiellen primären Endpunkt einer solchen Studie kann man nur nehmen, wenn die Therapie hinterher ganz klar definiert wird. Ob es gelingt, ganz klar zu definieren, wie diese Patienten therapiert werden sollen, dass man hinterher wirklich sagen kann: Der Unterschied im Gesamtüberleben bedingt eine Diagnostik mit PET oder eben nicht die Diagnostik mit PET, wird, glaube ich, nicht gelingen. Deswegen braucht man einen anderen primären Endpunkt als das Gesamtüberleben.

Geschäftsführung: Das werden wir gleich diskutieren. Dazu gibt es eine Fragestellung, zu der schon Antworten von anderen zitiert worden sind. Was wir Ihnen gegeben haben, ist eine Synopse der bis gestern Abend circa 17 Uhr vorliegenden Antworten. Dann ist noch eine von Herrn Scheidhauer eingegangen. Die liegt Ihnen als gesondertes Dokument vor. Herr Wiedenmann hat eben gesagt, dass er noch eine nachliefern wird. Das erhalten Sie im Nachgang zur Sitzung noch als Synopse.

Die erste Frage ist schon angesprochen worden. Wir können gleich in die Diskussion einsteigen. Ich habe eine Wortmeldung, und zwar vom GKV-SV.

GKV-SV: Vielen Dank. – In der Tat hatte ich den Eindruck, dass wir zu dem Fragenkatalog übergehen, der durchaus Raum für alle möglichen weiteren Überlegungen lässt.

Die Antworten zu Frage 1 habe ich ziemlich unisono so wahrgenommen, dass das für eine relevante Frage gehalten wird, nämlich die präoperative Abklärung: Gibt es eine Fernmetastasierung, und ist eine Operation sinnvoll, können nicht-sinnvolle Operationen vermieden werden? Welche Endpunkte intermediär weiterkommen, ist eine wichtige Frage. Das ist in der S3-Leitlinie nach meinem Verständnis ganz gut aufgearbeitet auf die vorliegenden Studien. Es gibt zwei randomisierte Studien, die nicht nur diagnostische Studien sind, sondern Studien, die sozusagen zu patientenrelevanten Endpunkten und zu folgenden Therapieänderungen vorliegen. Das ist diese Studie von Ruers, die auch im IQWiG-Bericht kritisch wahrgenommen wird. Ein Teil der Kritik findet sich auch in der Leitlinientextierung zu den Empfehlungen wieder. Gleichzeitig gibt es die sogenannte PETCAM-Studie, die nicht in Vollpublikation vorliegt, da gibt es wohl eine Präsentation, da gibt es auch Abstracts. Das hatten wir auch vorweg zur Kenntnis genommen. Sie kommt tendenziell zum gegensätzlichen Ergebnis. Auch dort sind Kritikpunkte an der Studie in Bezug auf Chemovorthherapie genannt, die eventuell PET-Ergebnisse ungünstig erscheinen lassen, auch in Bezug auf den Endpunkt, der eben nicht als primär patientenrelevant charakterisiert wird. Das ist aus meiner Sicht die Ausgangslage, der Hintergrund zu Frage 1.

Wir sehen, es gibt zwei Studien, die beide vielleicht Defizite haben – um es neutral auszudrücken – und die tendenziell zu gegensätzlichen Ergebnissen kommen. Ist das eine Situation, in der man neben den vorliegenden noch eine weitere gute Studie, eine randomisierte Endpunktstudie zur Entscheidungsfindung heranziehen kann?

Ihre Antworten waren im Grundsatz: Das ist nach wie vor eine relevante Fragestellung, die sinnvollerweise in mindestens einer weiteren Studie untersucht werden sollte, um Klarheit zu schaffen, die gerade bei Situationen, die im Moment aufgrund der geschilderten Lage – so auch in den S3-Leitlinien formuliert – noch offen ist. Eine weitere Studie könnte nützlich sein.

Das ist mein Fazit. Ich sage das zusammengefasst. Ist das auch Ihre Grundhaltung, von Differenzierungen einmal abgesehen, oder sehen Sie das nicht so? Wie gesagt, die schriftlichen Antworten legen mir das nahe. Aber es liegen nicht alle Antworten vor, zumindest mir im Moment nicht. Insofern eine wichtige Frage.

Geschäftsführung: Wer möchte sich äußern? – Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Das ist alles richtig. Noch hinzufügen muss man das Lokalrezidiv beim Rektumkarzinom. Das müsste mit überprüft werden.

Geschäftsführung: Weitere Wortmeldungen? – Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Bei allen Diskussionen zu PET und PET/CT, die ich verfolge, im Grunde genommen seit 20 Jahren, die ich als Kliniker miterlebt habe, scheint mir die wichtigste Forderung zu sein – das ist, glaube ich, auch die Basis, warum wir hier sitzen –, dass es eine prospektive und randomisierte Studien wird, ganz egal auf welche Bereiche wir uns konzentrieren. Als Nuklearmediziner können Sie natürlich sagen: Ich will alles machen. Aber heute ist PET eigentlich PET/CT. Ich denke, mit den Radiologen sind wir da sehr dicht zusammen. Herr Raab hat das gerade erläutert. Ich kann ihm in allem zustimmen.

Das heißt, bei allen Überlegungen wäre die Anforderung von meiner Seite, dass frühzeitig überlegt werden muss und dass eine frühzeitige Einsetzung erzielt wird.

Geschäftsführung: Zum Themenkomplex 1, Herr Buhr.

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Ich wollte nur sagen, über die Frage 1 ist alles klar. Das war schon eine Bemerkung zur Studie.

Geschäftsführung: Herr Raab noch dazu.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Was die Endpunkte anbelangt, ist es natürlich nicht klar.

(Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Raab, ein bisschen strukturierter müssen wir vorgehen!)

– Ich danke Ihnen für den wichtigen Hinweis und revanchiere mich gelegentlich.

Geschäftsführung: Die DKG.

DKG: Ich möchte eine grundsätzliche Frage zur Machbarkeit und zur Methodik stellen, die ich heute Vormittag schon gestellt habe, als es um die andere Indikation, Ösophaguskarzinom, ging. Wie stellt sich der zeitliche Rahmen von der Fallzahlplanung dar, also: In welchem Zeitrahmen bewegt man sich da, wie würde sich eine solche Studie gestalten, bis man genügend Patienten rekrutiert hätte?

Der zweite Punkt, der sich daran anschließt: Wir haben Kenntnis darüber, dass es einmal eine vorbildliche Studie zu PET gab, wo es um die Therapieentscheidung ging, mit Hilfe der PET retroperitoneale Lymphektomien durchzuführen. Diese Studie wurde von der Deutschen Krebsgesellschaft mit einem Gütesiegel versehen. Während der Durchführung dieser Studie stellte sich heraus, dass man doch grundsätzlich ganz andere Therapieempfehlungen gab, dass es grundsätzlich gar nicht mehr infrage kam, diese Ektomien durchzuführen.

Meine Frage zielt darauf ab: Wie vulnerabel oder wie schnelllebig sind die Therapieansätze im Rahmen solcher Fragestellungen, die wir hier formuliert haben? Könnte sich quasi die Fragestellung für die PET überleben? Für uns ist es wichtig, dass man eine sinnvolle Fragestellung auch zu Ende führen kann und nicht während einer Studie zu dem Schluss kommen muss, wie das da passiert ist, dass die Studie abgebrochen werden muss, weil sich diese Art der Therapieoptionen gar nicht mehr gestellt hat.

Geschäftsführung: Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Ich glaube, dieses Risiko besteht bei diesem Krankheitsbild nicht. Wir haben im Jahr etwa 70.000 Neuerkrankungen, davon 20 Prozent metastasiert, etwa 20.000 mit Rektumkarzinom, davon sicherlich noch 10 Prozent Lokalrezidive, also 2.000 im Jahr. Somit ergeben sich Raten, die groß genug sind.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Die Frage ist trotzdem berechtigt. Denn beim Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms gibt es gute Indikationen. Wir haben alle erlebt, dass uns das PET weitergeholfen hat. Jetzt ist das Lokalrezidiv beim Rektumkarzinom dank der guten Chirurgie und allmählich auch meines Fachgebiets selten geworden. Da werden Sie von der Fallzahl her sicherlich Probleme bekommen.

Zweite Anmerkung zu Ihnen: Völlig richtig, randomisierte Verfahren müssen wir entwickeln. Aber bedenken Sie, dass es für den Patienten schwierig sein wird, zu einem hochmodernen Verfahren randomisiert zu werden. Es ist ein reduziertes Stagingverfahren. Es ist nicht so einfach, Patienten dahin gehend aufzuklären.

Geschäftsführung: Herr Buhr, bitte.

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Wenn Metastasen nachgewiesen werden, wird die Entscheidung getroffen: Ist es operabel? Sonst wird eine Chemo gemacht. Eine Therapie findet in der Regel immer statt. Insofern, denke ich, wird da keine Änderung sein.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Was Herr Rödel sagt, kann ich einerseits unterstützen. Aber die Randomisierung muss nicht heißen, dass ein Patient die PET bekommt, der andere nicht. Vielmehr können zum Beispiel alle PET bekommen, und die Randomisierung kann erst später eintreten, bezüglich weiterer Arme, meinetwegen PET-positiv und dann Therapieoptionen. Es läuft auf das hinaus, was eben schon gesagt wurde, dass die Therapie letztendlich für die Überlebensverlängerung das Entscheidende ist. Wenn wir das PET messen wollen, muss es immer eingesetzt werden. Das ist natürlich eine Frage der Kosten und Möglichkeiten.

Die Fallzahlen betrifft es auch, wie Sie richtig sagen. Es gibt auch neoadjuvante Radiochemovorbereitungen, die bei der Durchführung natürlich eine ganz wichtige Rolle spielen. Ich glaube, die Chance, die wir jetzt haben, oder das Besondere, dass wir hier sitzen, ist ja, dass wir hier aus den verschiedenen Bereichen zusammensitzen und dass wir die Fallzahlen groß genug erhalten, um überhaupt eine statistische Aussage zu haben. Es sollte von Ihrer Seite kommen, ob wir zum Beispiel 500 oder 1.000 brauchen. Meine Onkologen sagten in der Vordiskussion: Je mehr, desto besser. Mit 20, 50 oder 100 Patienten brauchen wir nicht anzufangen.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich glaube, mit diesen beiden Bemerkungen von Ihnen und Herrn Rödel sind wir noch nicht ganz durch, dass wir sagen, wir wollen unbedingt eine randomisierte Studie machen. Aber logisch, wenn wir sagen, der eine bekommt eine PET/CT, der andere nicht, die Patienten dürfen frei entscheiden, dann enden wir wie beim Mammakarzinom: eingeschränkte Radikalität. Mit dieser Studie werden wir scheitern, weil jeder – auch jeder von uns – sagen würde: Klar, ich will das so haben und stimme der

Randomisation nicht zu. Wir bekommen dann 3 Prozent, die Ja sagen. Wenn wir sagen, wie Sie, Herr Scheidhauer, jeder muss das PET bekommen, dann sind wir schon wieder bei der Fragestellung: Wie stellen wir die Frage sinnvoll, um noch eine Aussage zu bekommen? Wir können nicht sagen: Bei der einen Hälfte ignorieren wir den Befund, und bei der anderen Hälfte nehmen wir ihn wahr. Da kommen wir in eine schwierige Ecke. Ich weiß im Moment keine Antwort darauf, außer dass man auf Randomisation verzichtet und eine prospektive, gut geplante Studie macht, ohne Randomisation.

Geschäftsführung: Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Ich glaube, die hier aufgebrochene Frage der Machbarkeit ist eine ganz wichtige unter der Maßgabe, dass man Zentren nicht überall hat, sondern solche Studien wahrscheinlich nur mit einzelnen Zentren durchführen kann. Wir hören gerade Zahlen von 2.000 Lokalrezidiven. Dann muss man natürlich davon ausgehen, dass nur ein bestimmter Prozentsatz im Rahmen einer multizentrischen prospektiven Studie überhaupt infrage kommt. Dann stellt sich natürlich die Frage nach der Power. Die Frage ist: Welchen Unterschied wollen wir sehen? Wollen wir Vergleichbarkeit haben? Wollen wir einen Unterschied sehen? In welchem Rahmen sind dann tatsächlich Verlaufsp Parameter zu betrachten? Bei 2.000 Personen muss man sich schon überlegen, ob man damit hinkommt, wenn man dabei den Unterschied A, B oder C misst. Herr Scheidhauer, vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Geschäftsführung: Ich habe jetzt den GKV-SV auf der Rednerliste.

GKV-SV: Um das für mich aufzufächern: Gerade ist die Frage entstanden: Ist eine Randomisierung möglich, was bedeutet das eigentlich? Zur Klarstellung: Wie es sich zuletzt darstellt, Herr Scheidhauer, war das nicht die Vorstellung, die ich aufgrund der bereits vorliegenden Studien hatte. Dort wurde bereits randomisiert, mit in der Summe der beiden Studien sehr unklarem Ergebnis.

Das IQWiG hat deutlich gemacht – das setze ich als bekannt voraus –, dass die Problematik der Ruers-Studie nicht nur darin liegt – dies ist in der S3-Leitlinie angegeben worden –, dass der primäre Endpunkt gewechselt worden ist, sondern wohl auch in der Tatsache, dass ein Ethikvotum zumindest sehr infrage stellen lässt, ob tatsächlich aufgrund der PET-Ergebnisse vorgegangen worden ist, und zwar nicht so, wie man es vermuten könnte, weil man der Auffassung war, PET sei eigentlich schon hinreichend belegt, man dürfe gar nicht mehr ohne PET-Befund die Operationsentscheidung treffen, sondern im Gegenteil, weil man PET gar nicht in dem Maße vertrauen wollte. Das heißt, es ist gerade das Umgekehrte. Es ist doch eine sehr schwierige Situation.

Andererseits war es in der PETCAM-Studie offensichtlich möglich. Sie hat durchaus rekrutiert. Es war in Kanada, aber warum sollte das bei uns nicht auch möglich sein? Wir gehen von der genuinen Unsicherheit aus, die im Grundsatz eine Randomisierung ermöglichen würde. Alle Patienten werden das sicherlich nicht machen wollen. Aber das gilt auch für andere Studien.

Insofern nochmals die Frage: Ist ein solches Design nicht doch möglich? Ich denke, es wäre sehr angeraten, dass es möglich wäre. Denn sonst kann die Unsicherheit nicht geklärt werden, die meiner Ansicht nach ganz offenkundig besteht.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Ich will das Gegenteil sagen: Die Randomisierung muss möglich sein. Erstens haben Sie die Situation, dass Sie dem Patienten sagen: Innerhalb der Studie haben Sie zumindest eine 50-prozentige Chance, ein PET zu bekommen, außerhalb von Studien wird es schwierig. Zweitens gibt es auch Designs in der Biometrie, die uns ermöglichen, zum Beispiel Zelen-Design der Prärandomisierung, mit dem Patienten anders sprechen zu können. Das hat zwar biomathematisch einige Konsequenzen, man braucht

ein paar mehr Patienten, aber es gibt Möglichkeiten, diesen strikten Randomisierungsalgorithmus, wo man Patienten über beide Methoden gleich aufklären muss, ein bisschen zu modifizieren.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Vielleicht nochmals zu der Studie aus Nijmegen. Die Studie hat noch weitere Mängel. Es ist einfach nicht mehr aktuell und zeugt von einer schlechten Bildgebung, unabhängig von PET, dass dort 45 Prozent der Patienten explorativ laparotomiert worden sind. Das ist nicht mehr zeitgemäß. Diese Rate liegt in einer guten Klinik mit entsprechend guter Bildgebung bei 20 Prozent. Das heißt, dort haben wir einen Ansatz, die Dinge besser zu machen.

Das Zweite ist die Frage: Was sind die Zielkriterien? Daraus kann man dann Fallzahlschätzungen und alles machen. Es gibt sicherlich mehrere Möglichkeiten. Diese beiden Dinge sind wichtig. Die Studie ist sicher notwendig. Die Bildgebung ist genauso wichtig, und zwar unabhängig von PET, und die Definition der Zielkriterien.

Geschäftsführung: DBR/DLFH.

DBR/DLFH: Wie Sie das darstellen, ist es sehr beeindruckend. Sie glauben an den Nutzen in bestimmten Bereichen.

(Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Ja!)

Wir werden aus Patientensicht darauf achten, eine randomisierte Studie, so wie Sie es sagen, für den Patienten wirklich upzudaten. Sie sagen, die Randomisierung sollte später gemacht werden. Ich halte es aus Patientensicht für unverantwortlich, zu sagen: Der eine bekommt es, der andere nicht.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich widerspreche ungern, aber ich würde es genauso sehen. Jeder Patient hat das Recht, wenn er zu einer Studie aufgefordert wird und eine Studienteilnahme ablehnt, sich für einen der beiden Arme frei zu entscheiden. Das muss man ihm einräumen. Gerade in einer solchen Studie muss man ihm das einräumen. Das ist ganz klar.

(Zurufe: Nein, nein! – Das stimmt nicht!)

Ich glaube auch, dass in der CELIM-Randomisation in dem Sinne etwas vorkommt, was ich als Patientenvertreter als missbräuchlich bezeichnen würde. Eine Prärandomisation mit dem Ziel, einen Patienten anders aufzuklären als einen anderen, hielte ich auch ethisch für nicht tragbar.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich glaube, man muss jetzt die Geschwindigkeit aus der Diskussion herausnehmen. Was vonseiten der Patientenvertretung eben gesagt wurde, ist eine persönliche Einschätzung. Die Patienteneinwilligung ist natürlich ein sehr hohes Gut und darf in keiner Weise angetastet werden. Eine Studie, die wir in Auftrag gäben, würde ein sehr hohes Maß an guter Patientenaufklärung fordern, nach dem höchsten Standard. – Das ist das eine.

Das andere ist: Wir fragen uns das in dem Kontext: Ist es realistisch, dass sich überhaupt genügend Patientinnen und Patienten randomisieren lassen? Das ist eine schwer zu beantwortende Frage in einer solchen Situation, weil man es noch nicht weiß. Ich habe aus der Tatsache, dass es das schon gab und dass sich der Erkenntnisstand seitdem nicht dramatisch geändert hat, geschlossen, dass es im Grundsatz möglich ist. Wir haben systemisch nur zwei Möglichkeiten. Die eine ist, wir schätzen es so ein, dass es hinreichend unsicher ist, eine Randomisierung zu rechtfertigen, und treffen eine professionelle Vorentscheidung, eine solche hochwertige Studie machen zu wollen, mit der unsicheren Erwartung, ob Patientinnen und Patienten das mitmachen möchten, was natürlich wiederum von der Aufklärung abhängt. Oder wir sind der Überzeugung – das schien jetzt anzuklingen –, es ist im

Grunde genommen weitgehend geklärt, wir gehen davon aus, dass das gut ist. Dann dürfen wir auch nicht mehr randomisieren. Am Ende kann nur das eine oder das andere der Fall sein. Hier sehe ich im Moment bei Ihnen Uneinigkeit. Vielleicht verstehe ich es auch nicht richtig. Aber es wäre gut, wenn die Experten das klären könnten.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Direkt dazu. – Die Erkenntnis über die sinnhafte Anwendung des PET/CT in gewissen klinischen Situationen ist für gewisse Endpunkte mitnichten bewiesen. Deswegen ist eine Randomisierung natürlich gerechtfertigt. Natürlich muss der Patient über beide Möglichkeiten aufgeklärt werden. Darüber brauchen wir gar nicht zu sprechen; das ist selbstverständlich. Das Zelen-Design ist übrigens anders. Es heißt nicht, dass der Patient nur über eine Methode aufgeklärt wird und die andere nicht bekommt. Ich will das nicht weiter elaborieren. Es ist in der ethischen Literatur völlig einwandfrei, dass der Patient über beide Methoden aufzuklären ist, keine Sorge. Das Problem, das ich sehe, ist nicht die Methodik einer Randomisierung oder das Zelen-Design, sondern die Problematik sehe ich in der Aufklärung des Patienten, der, wie Sie uns ein bisschen vermitteln, die Methode einfordern könnte, wenn er darüber aufgeklärt wird. Da sehe ich schon ein Problem; das ist die Kunst der richtigen Aufklärung. Ein solches Verfahren kann für den Patienten mitunter auch schädlich sein.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich wollte einen Punkt korrigieren. Wenn man eine Studie macht, die einen randomisierten Ansatz hat, ist es ethisch nur vertretbar, wenn man das Ergebnis nicht vorhersagen kann. Wenn man der Ansicht ist, das Ergebnis sei vorhersehbar, darf man die Studie nicht einmal beantragen, geschweige denn, dass man bei der Ethikkommission damit durchkommt. Dann kann man sie als Arzt aber auch nicht vertreten. Ich kann keinen Patienten weder rechtlich noch faktisch über etwas aufklären, von dem ich denke, dass es längst gelaufen ist. Diesen Punkt müsste man erst einmal für sich klären. Da bin ich sehr bei Ihnen, Herr Rödel, dass es eine Menge Fragestellungen gibt, die in keiner Weise geklärt sind, auch wenn sie geklärt scheinen. Somit ist es überhaupt nicht schwierig, eine Studie zu konzipieren und mit ehrlichem Herzen vor den Patienten zu treten und zu sagen: Das ist eine offene Frage, die geklärt werden muss. Wenn aber ein Patient eine solche Studie vorgelegt bekommt – da muss ich Sie korrigieren, Herr Raab –, dann hat er keinesfalls die Option, zu sagen: Nein, bei der Studie mache ich nicht mit, aber ich hätte gerne diesen Arm. So funktioniert die Sache natürlich nicht. Sie verwechseln das eventuell mit dem Recht eines Patienten, bei Medikamentenstudien mit einem experimentellen Arm nach Scheitern des Standardarms durch Crossover einen experimentellen Arm zu bekommen. Aber die Leute sind in einer Studie drin, und solche Sachen werden häufig präformiert, sodass sie die experimentelle neue Therapie auf jeden Fall bekommen. Aber bei einer diagnostischen Studie, in die man nicht einmal eingeschlossen worden ist, hat man nicht die Wahl, in einem bestimmten Arm zu landen.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Unabhängig von allen Studien, die irgendwann einmal durchgeführt worden sind und die gut oder nicht so gut sein mögen, hat das IQWiG in seinem Beschluss festgestellt, dass die Studie gerade nicht ausreicht, weil sie nicht prospektiv und nicht randomisiert ist. Ich glaube, wir müssen das als Basis überhaupt nehmen, dass wir randomisieren und es prospektiv machen müssen. Was Sie sagen, ist natürlich dramatisch: dass Patienten das inzwischen einfordern. In Bayern ist es etwas anders als im Norden, es gibt ein großes Gefälle in der Häufigkeit, wo Daten rekrutiert werden oder wo Sie persönliche Erfahrung haben. Aber wenn wir uns hier zusammensetzen, müssen wir uns einigen. Für mich als Nuklearmediziner und als Arzt ist die IQWiG-Entscheidung die Basis. Wir müssen das als Basis nehmen. Deswegen bin ich ganz bei dem, was von GKV-SV-Seite gesagt wurde.

Geschäftsführung: DBR/DLFH.

DBR/DLFH: Ich glaube, Sie haben mich falsch verstanden. Es geht nicht um die Aufklärung; das weiß ich auch. Sie haben eben gesagt, dass es schon eine erwiesene Bedeutung für die PET gibt – so habe ich es verstanden –, deshalb war das, was von GKV-SV-Seite kam, schon eine Frage. Wenn irgendetwas erkennbar gut ist, kann man es nicht mehr randomisieren. Das ist eine ethische Frage.

Zu dem IQWiG-Bericht, den Sie ansprechen. Natürlich liegt er uns vor. Trotzdem stimmen wir nicht immer mit den Resultaten überein, die dort niedergeschrieben sind. Da ist aus unserer Sicht vieles nicht in Ordnung. Sie haben das zur Kenntnis genommen, aber was mich als Patientenvertreter stört, ist, dass man auch Therapieoptimierungsstudien anerkennen muss. Wir können im Grunde nicht nach 20 Jahren PET die Ursprungsfrage stellen, sondern im Grunde müsste man weitergehen und Therapieoptimierungen hineinnehmen, wo es auf die Therapie Wirkung hat. Das ist für uns entscheidend.

Zurück zum Nutzen zu gehen, ist für mich schon nachvollziehbar, weil es Auswirkungen hat, die positiv sind.

(Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Nicht bewiesen!)

– Die sehe ich jedenfalls im Kinderbereich. – Deshalb wäre es für uns sehr wichtig, zu wissen, ob es eine randomisierte Studie sein muss, die die Grundsatzfrage klärt, oder ob wir auch Therapieoptimierungsstudien in irgendeiner Form akzeptieren können, die uns zu diesen Aussagen verhelfen.

Geschäftsführung: Herr Raab ist der Nächste auf meiner Rednerliste.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich glaube schon, dass manche Sachen glasklar sind. Es ist evident, und zwar im deutschen Sinne, nicht im englischen, also aus der Beobachtung klar, dass wir mit einem PET/CT mehr an Tumor sehen als mit anderen diagnostischen Verfahren.

(Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Ich weiß es nicht!)

In meinen Augen ist es evident. Dazu kann man Anekdotisches oder auch Summarisches anführen. Jetzt ist die Frage: Was wollen wir weiter beleuchten? Deswegen ist die Fragestellung schon komplett verzahnt mit der Möglichkeit oder Unmöglichkeit, zu randomisieren oder nicht. Vielleicht könnten wir diesen Punkt mit der Randomisation zurückstellen und uns darüber unterhalten: Wie kann eine genaue Fragestellung aussehen? Dann sollten wir überlegen: Kann man diese Fragestellung randomisieren oder nicht?

Geschäftsführung: Vielen Dank für diesen Vorschlag zum Vorgehen. Wir bleiben erst einmal dabei, dass wir uns an den Fragen entlanghangeln. Solange solche Fragen zu der Grundfragestellung passen, gerne. – Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Den Einwand mit dem Patientennutzen, den Sie jetzt schon sehen oder der erwiesen ist oder mehr oder weniger erwiesen sein mag, sehe ich durchaus kritisch, obwohl ich natürlich gern PET/CT einsetze. Ich war selbst bei der Endbesprechung der S3-Leitlinie dabei. Die S3-Leitlinie, wie sie aktuell gilt und akzeptiert wird und dem Stand der Technik entspricht, beruht auch auf dem IQWiG-Bericht. Deswegen ist für mich nach wie vor der IQWiG-Bericht die Basis, wenn wir zukünftig eine akzeptierte Studiensituation, eine Lösung haben wollen.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Was im Augenblick bei der Diskussion zu berücksichtigen ist: Wir sind nicht hier, um zu fragen: Soll die PET ausgeschlossene oder eingeschlossene Leistung sein? Die Grundüberlegung von Erprobung überhaupt ist: Es gibt schon Hinweise darauf, dass PET besser sein könnte, aber das ist nicht hinreichend sicher. Es ist nämlich so unsicher, dass eine solche randomisierte Studie noch möglich und insbesondere gefordert und sinnvoll ist.

Das ist die Grundlage. Ich sehe mich in gewisser Hinsicht in diesem Punkt bestätigt. Es wird differenziert abgewogen: Was wissen wir hier, was wissen wir da? Es ist eben noch nicht sicher. Es gibt im onkologischen Bereich ganz viele RCTs, ganz viele randomisierte Studien, wo in Situationen, in denen sogar vielleicht die Hinweise auf den Nutzen noch größer sind, trotzdem noch randomisiert wird. Schauen wir uns nur die ganzen Metaanalysen an, was wir heute an Chemotherapie, Chemoradiotherapie brauchen. Über Jahre und Jahrzehnte werden immer wieder randomisierte Studien gemacht. Für die Diagnostik gilt meines Erachtens nicht notwendigerweise etwas anderes. Deswegen, glaube ich, müssen wir uns schon dieser Frage stellen. Ich sehe im Moment keine bessere Indikation an dieser Stelle. Zu sagen: „Wir wissen das alles schon“, kann ich nur schwer nachvollziehen. Auch wenn es jahrelang schon gemacht worden ist, heißt das nun einmal leider nicht, dass es schon auf einem angemessenen hohen Niveau belegt ist.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Um zu Ihrem Einwand zurückzukommen. Sie sagen, der Nutzen ist belegt, wir wollen nutzenbelegte Therapieeffekte sehen. Der Nutzen ist nicht belegt. Wir kennen den Nutzen nicht. So ist die Sachlage. Er ist vor allen Dingen nicht hinreichend gegen den aktuellen Stand der anderen bildgebenden Diagnostik geprüft. So ist die aktuelle Ausgangslage.

Geschäftsführung: Die DKG.

DKG: Ich möchte die Patientenvertreter an der Stelle sehr unterstützen, dass niemand sagt, dass es unbedingt ein RCT sein muss oder dass Studiendesigns festgelegt sind. Die Verfahrensordnung gibt uns vor, es wäre wünschenswert. Wir alle wünschen uns, möglichst auf höchstem Effizienzniveau einen Nutzen nachweisen zu können; das ist klar. Aber dennoch muss man immer sehen: Was ist machbar, was ist praktikabel, und was ist möglich?

Was das IQWiG angeht, möchte ich ganz klarstellen: Wir haben verschiedenste Stellungnahmen zu den Berichten gemacht und waren immer sehr skeptisch. Wir haben auch Zweifel daran geäußert, dass bestimmte Endpunkte richtig sind oder ob bestimmte Forderungen nach Studiendesigns richtig sind. Somit kann man keinen Commonsense zugrunde legen, dass das nur so sein darf. Es wäre wünschenswert. Das ist auch ganz klar. Wir wünschen uns als DKG auch, dass es möglichst hochwertige Studien gibt. Aber die Verfahrensordnung gibt uns vor, wir sollen überlegen: Wie können wir eine Erprobungsstudie gestalten, in welcher Indikation, zu welchen Teilindikationen? Die Verfahrensordnung, der Gesetzgeber gibt uns vor, nachzufragen, wo man ein Potenzial sieht, aber ein Nutzen nicht hinreichend belegt ist. Diese Studie, wenn wir sie denn fertiggestellt haben, gestattet uns, eine solche Nutzenaussage zu treffen.

Wie gesagt, es wäre wünschenswert, wenn wir auf höchstem Evidenzniveau agieren können, aber es ist nicht zwingend notwendig. Man muss immer erst die Frage stellen, wie Herr Professor Raab formuliert hat, dann muss man sich über die Methoden Gedanken machen. Das ist die Reihenfolge in jedem wissenschaftlichen Prozess oder Vorgehen. Das möchte ich noch einmal bekräftigen.

Geschäftsführung: Bevor ich das Wort an den GKV-SV weitergebe, weise ich darauf hin, dass die Frage, ob es ein RCT sein soll oder muss oder kann, im Fragenkatalog so nicht gestellt ist. Deshalb möchte ich kurz an die Arbeitsgruppe die Frage stellen: Ist es richtig, dazu weiter zu diskutieren? – Der GKV-SV.

GKV-SV: Die Verfahrensordnung ist ja öffentlich. Die müssen wir jetzt nicht weiter traktieren. An dieser Stelle kann man das etwas anders formulieren. Es läuft aber am Ende auf dasselbe hinaus. Dass wir nach meinem Verständnis implizieren, dass es hier ein prospektives RCT sein soll, liegt an dieser Stelle vor allem daran, dass es schon zwei gibt, die aber divergierende Ergebnisse haben. Es gibt ähnliche Studiendesigns beim Lungenkarzinom. Es kann also durchaus randomisierte Studien geben. Wenn es sie schon gibt, jetzt nochmals

ein anderes Design – was soll das überhaupt sein? –anzustreben, scheint mir wenig aussichtsreich und wenig gut begründet. Und das ist das, was die Verfahrensordnung fordert: eine gute Begründung, wenn die höchste Evidenz nicht möglich ist.

Das sehe ich in dieser Frage als ganz besonders nicht begründet an. Insofern hatte ich zur Thematik Fragestellung und wie sie zu beantworten ist, ein Junktim wahrgenommen. Wir können das gern differenzieren. Nur: So wie die Frage formuliert ist, ist ein RCT aus meiner Sicht absolut begründet und im Grunde genommen das Mittel der Wahl, um herauszufinden, ob der PET-Befund tatsächlich diese präoperative Abklärung leisten und das entsprechende nicht mehr lokale Behandeln der Metastasen oder vielleicht doch noch palliative Behandeln steuern kann. Da kommen wir in die Fragen, wo die Differenzierung liegt. Eine Steuerung des Weiteren therapeutischen Vorgehens durch einen PET-Befund ist schon vorerforscht, aber nicht geklärt. Das ist die Fragestellung mit all den Differenzierungsmöglichkeiten. Es gibt dazu RCTs. Was anderes als ein gutes RCT zu der Fragestellung wollen wir denn da machen? Das halte ich durchaus für eine wichtige Frage. Es sind schon – wenn auch divergierende – Äußerungen dazu gekommen.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Ich kann mich dem anschließen. Ich ziehe zurück.

Geschäftsführung: Die KBV.

KBV: Ich würde auch darum bitten, dass wir die Grundsatzfrage RCT oder nicht RCT, die wir heute sowieso nicht abschließend entscheiden können oder bearbeiten können, im Sinne der zu bearbeitenden Fragen und der damit verbundenen Nachfragen vor allem nach relevanten Endpunkten, nach relevanten Größen zurückstellen. Was mich an der Aussage von Herrn Scheidhauer schon beeindruckt hatte, ist, dass die wissenschaftliche Gemeinde offensichtlich an dieser Frage schon viel weiter ist und sagt: Den IQWiG-Bericht nehmen wir als Grundlage der Diskussion für die S3-Leitlinie. Das finde ich sehr beeindruckend; ich höre es, nebenbei gesagt, zum ersten Mal. Ich finde es eine sehr vernünftige Haltung. Deswegen würden wir das unterlaufen, wenn wir uns darüber unterhalten, ob man randomisieren kann oder nicht. Das ist sicher eine Frage, die man nochmals stellen muss, aber damit brauchen wir uns heute nicht lange aufzuhalten.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Das Gleiche, was gesagt wurde: Ich denke, diese Frage sollte zurückgestellt werden, weil das abhängig davon ist: Welche Fragestellung wird beantwortet, und was sind die Endpunkte? Ich glaube, das ist der ganz entscheidende Punkt. Wenn der Endpunkt wirklich Survival wird, was hoffentlich nicht so sein wird, dann wird man wahrscheinlich randomisieren müssen. Wenn der Endpunkt aber Anzahl der vermiedenen Operationen, Anzahl der Therapieänderungen und solche Sachen ist, braucht man nicht zu randomisieren; dann können alle PET/CT bekommen.

Geschäftsführung: Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Ich denke, bei allem Enthusiasmus für PET oder PET/CT muss man dem Patienten deutlich machen, dass er am Anfang verunsichert wird, weil es auch falschpositive Befunde gibt, gerade was Entzündungsreaktionen angeht. Von daher kann man nicht sicher sagen, dass dieses Verfahren ein gesichertes Verfahren ist.

Vielleicht noch eine ganz kurze Frage zur Methodik. Wir haben hier PET und PET/CT. Ich glaube, es ist ein erheblicher Unterschied, wenn man PET und CT nebeneinanderhält versus einer Untersuchung aus einer einzigen Maschine. Was ist eigentlich die Vorstellung in dieser Runde? Sehen wir jetzt PET/CT als Gesamtes, oder ist es möglicherweise auch eine Fusion?

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Verschiedene haben schon darauf hingewiesen, und alle, die PET machen, wissen, dass PET heute PET/CT heißt, und zwar im engen Schulterschluss mit den Kollegen von der Radiologie. Das heißt, ein CT wird diagnostisch im Sinne der Radiologie durchgeführt und muss radiologisch ausgewertet werden. Wenn ein CT aus anderen Gründen voll diagnostisch schon vorliegt, dann wird das PET/CT als Low-Dose-CT gemacht. Alles andere ist heute – so würde ich es fast formulieren – obsolet und wird auch nicht mehr angeboten. Seit vielen Jahren wird keine einzige PET-Kamera mehr verkauft, nur noch PET/CT-Geräte. Auch das ist ein Hinweis darauf.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Letzteres ist leider nicht so. Wenn Sie zur Firma Philips gehen, haben Sie überhaupt kein Problem, reine PET-Kameras zu bekommen, die von Kollegen aus der Nuklearmedizin auch gekauft werden, um die komischen Radiologen vor der Tür zu halten. Es ist wirklich so. Gehen Sie hin, Sie können diese Dinger kaufen. Ich habe das vor einigen Wochen bei Philips verifiziert. Die werden auch gekauft.

Ich bin vollkommen bei Ihnen. Es ist nicht so, dass ich nicht will, was Sie wollen. In der vorherigen Runde hatten wir dieselbe Diskussion schon einmal. Meinen Sie, dass Sie von Ihren Kollegen aus der Nuklearmedizin im Berufsverband unterschrieben bekommen, dass nur ein integriertes PET/CT-Gerät ein geeignetes diagnostisches Werkzeug ist und dass die anderen Methoden obsolet sind? Das wäre eine ziemliche Leistung.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Eine Antwort direkt dazu. Dass es noch reine PET-Kameras gibt, ist mir auch neu. Das ist meiner Meinung nach völlig irrelevant, weil sich das langfristig nicht halten wird. Wir wollen jetzt eine Studie konzipieren, die zukunftsorientiert ist. Wenn Sie jetzt anfangen, reine PET-Geräte hineinzunehmen, können Sie die in zehn Jahren wegwerfen. Deswegen, denke ich, sollten wir gar nicht darüber diskutieren. Wir sollten über PET/CT reden und nicht über PET alleine. Wenn wir über PET/CT reden, sollten wir, wie es Herr Scheidhauer gerade gesagt hat, über diagnostische PET/CT reden. Entweder gibt es schon diagnostisches CT, dann macht man das PET ohne das CT, oder es gibt das noch nicht, dann macht man ein richtiges PET/CT mit Kontrastmittel und allem Schnickschnack.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Ich schließe mich dem an.

Geschäftsführung: Können wir den Fragenkomplex 1 abschließen? – Dann geht es weiter zu Frage 2:

Trotz Hinweisen auf die Wirksamkeit und den Nutzen unterschiedlicher Vorgehensweisen im Follow-up der Nachsorge von Patienten, die erfolgreich mit kurativer Intention (chirurgisch sowie gegebenenfalls mit zusätzlicher, adjuvanter Therapie) behandelt wurden und bei denen kein Tumor mehr nachweisbar war, ist von Heterogenität in Bezug auf die Gestaltung der Nachsorgeprogramme auszugehen. Die PET, PET/CT wird in aktuellen Leitlinien nicht als Teil des generellen Nachsorgeprogramms empfohlen. Welche spezifische Rolle der PET, PET/CT sehen Sie gegebenenfalls für spezifische Patientengruppen (zum Beispiel Staging in der Primärtherapie, Rezidivrisiko) und/oder für den Stellenwert der PET, PET/CT in einer Stufendiagnostik/einem diagnostischen Algorithmus (zum Beispiel Anwendung von Tumormarkern wie CEA oder anderen, Koloskopie, CT- und MRT-Bildgebung)? In welchem Zusammenhang stünde eine solche PET-, PET/CT-Untersuchung zu dem unter Frage 1 geschilderten Anwendungsfeld? Welche genauen Befundkonstellationen eines Rezidivverdacht gibt es für den Einsatz der PET, und

welchen Stellenwert hat die PET für die Klärung der Operabilität bei gesichertem Rezidiv?

Gibt es dazu Fragen von Mitgliedern der AG an die Experten? – Möchte vielleicht einer der Experten etwas dazu sagen, soweit nichts Schriftliches vorliegt? – Der GKV-SV.

GKV-SV: Das sollten wir schon ausführlicher diskutieren, weil das aus meiner Sicht weniger klar zu sein scheint als das Anwendungsfeld, das wir gerade unter der Frage 1 besprochen haben. Denn einerseits hat es die Äußerung gegeben, dass die PET/CT keinen Stellenwert in der Nachsorge hat. – Das sei generalisiert gesagt.

Andererseits wird gesagt, dass eventuell bei einem Nachsorgeprogramm, wenn es denn existiert, die PET/CT bei einer persistierenden CEA-Erhöhung, die vielleicht schon erfolglos abgeklärt worden ist, mit anderen diagnostischen bildgebenden Verfahren Klarheit bringen kann, ob der CEA-Wert etwas zu bedeuten hat und ein tatsächliches Rezidiv bestätigt werden kann oder nicht. Das war zumindest eine angedachte Sache. Da bin ich mir weniger klar. Ist das eine sinnvolle Fragestellung? Oder lohnt sich das im Grunde genommen nicht? Wo ist der Stellenwert der PET/CT? Das scheint mir etwas unklar zu sein. Ich sage es jetzt etwas generalisiert. Ich würde gerne eine mündliche Äußerung dazu hören.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Ich bin dankbar für das Stichwort CEA. Wir haben uns auch überlegt, dass das CEA im klinischen Alltag eigentlich genau der Punkt ist – auch wenn ich als Diagnostiker nicht primär die Patienten sehe –, dass die Patienten dann doch zum PET kommen, wenn alles andere gemacht ist. Herr Raab hat es in seinem Eingangsstatement berichtet: Es wird punktiert, es wird mehrfach punktiert, was auch Kosten und Risiken bedeutet, es wird vielleicht exploriert. Es werden verschiedene Untersuchungen gemacht, die meines Wissens auch alle nicht IQWiG-gemäß – so sage ich einmal – oder randomisiert geprüft sind. CT und MRT sind eingängig, weil jeder meint, es lesen zu können. Wir wissen natürlich, dass es nicht so ist, gerade durch die Verbesserung der Auflösung und die Vielzahl der Details, die wir sehen.

Ich glaube, da kommen wir an den Punkt, wo man gerade aufgrund des CEA und dann sehr frühzeitig das PET/CT – das wäre das Reizvolle daran – und auch die anderen Verfahren mit prüft, sei es die Punktion, sei es das CT, sei es das MRT. Das halte ich für einen sehr guten Punkt, wo man unabhängig von der zuerst diskutierten Frage eine Patientengruppe identifizieren kann. Herr Hohenberger, ich weiß nicht, ob Sie Zahlen haben, wie oft die CEA-Erhöhung, die die ersten zwei Jahre regelmäßig festgestellt wird, gemessen wird. Ist es denkbar, dass mit einem übersichtlichen und begrenzten Kostenaufwand in sehr kurzer Zeit systematisch genügend Patienten erfasst werden können?

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Generell glaube ich, die Frage mit der CEA-Erhöhung ist heute schon gelebte Klinik. Wo das Tumorrezidiv mit der klassischen Bildgebung nicht gefunden wird, bekommen die Patienten irgendwann ein PET/CT. Die Frage ist: Wann bekommen sie das? Bekommen sie das erst nach diversen anderen diagnostischen Maßnahmen, eventuell auch invasiv, oder bekommen sie es relativ weit vorne? Bei uns in der Klinik ist es so, dass erst die komplette diagnostische Palette nicht-invasiv durchlaufen wird. Wenn das nicht reicht, bekommen sie PET/CT, bevor die invasiven Methoden kommen. Das heißt, in der klinischen Anwendung ist das schon heute tagtäglich Usus, aber durch eine randomisierte Studie noch nicht hinreichend belegt. Das ist so.

Geschäftsführung: Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Ich glaube, man muss sich den klinischen Alltag vor Augen führen, bei wie vielen Patienten wir präoperativ ein erhöhtes CEA haben, was wir denn überhaupt als validen Marker benutzen können. Ich würde behaupten wollen, dass es unter dem Aspekt der Machbarkeit gar nicht so viele sein werden

(GKV-SV: 70 Prozent!)

und dass man häufig das Problem hat, dass der präoperative Wert nicht vorhanden ist. Dann hat man ein richtiges Problem.

Meine Sache geht aber in die Richtung: Wir nehmen als Tracer FDG. Oder haben wir einen anderen Tracer? – Wir sprechen von FDG; da gibt es keine Alternative. Da ist die Frage an die Nuklearmediziner, wieweit man unter Einsatz eines Targets, nämlich des Glukosetransporters, tatsächlich nicht eine akademische Fragestellung verfolgt, wo man sich einfach ein Target anschaut und sich dabei fragen muss: Wie ist die Glukosetransporterexpression im Gewebe, um tatsächlich eine Aussage zu dem machen zu können, was man auch in dieser schon vorselektionierten Gruppe tatsächlich an positiven Befunden, überhaupt an machbaren Zahlen erreichen kann.

Geschäftsführung: Herr Raab hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Das mit dem CEA ist ziemlich eindeutig. Es gibt lange Untersuchungen, zum Beispiel auch zu CEA-gesteuerter Relaparotomie, Second-Look-Operation bei unklaren CEA-Anstiegen usw. Es ist klar, etwa 60 Prozent in der Primärdiagnostik haben ein erhöhtes CEA. Es ist klar, etwa 80 Prozent der Rezidive haben erhöhtes CEA. Es ist klar, ansteigende Werte in der Nachsorge auch innerhalb des Normalbereichs sind hochgradig verdächtig, auch das Vorliegen einer Metastase oder eines Rezidivs. Was die CEA-Geschichten anbelangt, ist die Literatur, die es dazu gibt, Legion. Ich stimme voll zu, dass es gelebte Praxis ist: Ein einzelner CEA-Anstieg ist vielleicht nicht bedeutsam, aber über mehrere Kontrollen ansteigende CEA-Werte sind so verdächtig, dass wir die diagnostische Latte durchdeklinieren. Wenn wir nicht weiterkommen, machen wir PET/CT und versuchen das mit Gewalt durchzudrücken, und zwar deswegen – ich sage es noch einmal –, weil wir die Evidenz haben, dass wir damit mehr sehen als mit anderen Dingen. Auch auf die Gefahr hin, mich zu wiederholen, muss ich nochmals sagen: Wir müssen uns darüber unterhalten, was wir eigentlich wollen. Wollen wir dieses noch einmal nachweisen? Dann genügt eine Studie, wo wir alles machen und dann ein PET/CT und schauen, ob wir damit mehr sehen. Wollen wir einen darüber hinausgehenden Nutzen nachweisen, zum Beispiel im Hinblick auf Überleben, dann muss ich fragen: Welches andere diagnostische Verfahren, mit dem man mehr gesehen hat als vorher, musste sich diesen Prüfungen unterziehen, bevor man gesagt hat, man kann das machen? Ich bin nach wie vor der Meinung, dass hier Patienten etwas vorenthalten wird, was eindeutig nützlich und von nicht erkennbarem Schaden ist.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Gibt es Daten dazu, wie viele Patienten, bei denen auf der Basis eines PET/CT wegen einer CEA-Erhöhung die Diagnose gestellt worden ist, anschließend einer kurativ intendierten Sektion zugeführt werden können?

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Mir sind keine bekannt.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Mir auch nicht. Das wäre genau der Punkt, was man prüfen könnte, ausgehend von dem, was Herr Raab gerade gesagt hat.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Es gibt dazu Zahlen. Ich kann sie im Moment nicht nennen. Es gibt Studien, die ich im Moment auch nicht hersagen kann. Die kann ich aber heraussuchen.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe noch zwei Fragen. Herr Antoch, Sie sagten, es gibt eine CEA-Erhöhung, das ist hoch verdächtig, es gibt auch viel Literatur dazu – das nehme ich einmal so an –, CEA-Erhöhung ist eine Art Standard, ich gehe nicht auf die Grenzlage ein, es wird gemacht. Dann kommt strikt ein konventionelles Verfahren, CT, MRT, was Sie dort zur Aufklärung tun,

kein Nachweis eines Rezidivs. Möglich ist: Dann landen alle am Ende bei der PET. Das hat eine gewisse Plausibilität in dieser Situation. Wenn alles andere gemacht ist, kann man mit PET noch zusätzlich welche finden, die man sonst nicht gefunden hätte. Das ist eine Rationale, die ich sehe.

Meine Frage ist allerdings in Bezug darauf: Es kann auch Situationen geben, in der sich das im Laufe der Zeit abspielt, das heißt, möglicherweise wird das Rezidiv klinisch oder in anderen Verfahren offenkundig, und zwar einige Wochen oder Monate später. Mit PET hätte man es lediglich früher entdeckt. Die Frage wäre dann: Welchen Wert hat dieser zeitliche Abstand, wenn das die Situation ist? Gibt es Interventionschancen usw.? Wenn das PET am Ende als Einziges bleibt, ist das eine ganz andere Frage, als wenn man PET als Standardelement zur Abklärung betrachtet. Das ist für mich schon eine andere Situation, die auch für mögliche Studien durchaus Konsequenzen hätte. Deswegen nochmals die Frage: Wo wird der Sinn der PET-Abklärung gesehen?

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Kurz zu Herrn Wiedenmann wegen der Frage FDG. Sie haben natürlich im Prinzip recht: FDG ist der beste, aber auch fast der schlechteste Tracer, den wir haben. Es ist nämlich unspezifisch, weil es nur den Glukosemetabolismus zeigt, ist aber extrem sensitiv. Das gilt für alle Verfahren. CEA ist auch nicht bei jedem positiv. Die Histologie ist auch nicht bei jedem positiv. Ich glaube, das kann man bei jedem verankern. Da dürfen wir nicht auf einen neuen Tracer warten oder etwas Neues studieren. Das müssen wir so hinnehmen, wie es ist.

Ganz kurz zu dem, was vonseiten des GKV-SV kam. Was Sie gerade beschrieben haben, finde ich einen Ansatzpunkt, bei dem man nach einer PET-Untersuchung randomisieren könnte, zum Beispiel könnte man aufgrund eines positiven PET eingreifen, meinetwegen eine Laparotomie oder Histologiebestimmung machen, oder eben klassisch trotz positivem Befund zuwarten, bis ich aufgrund anderer klinischer Erfahrung – ansteigendes CEA, sonographische Bestätigung – eine Therapie erst später mache.

Der Zeitraum, den Sie ansprechen, „lediglich etwas später“, hat damit zu tun – ich rede jetzt von der allgemeinen onkologischen Darstellung –: Je früher ich einen Tumor erkenne, desto früher ist er therapierbar und möglicherweise kurativ. Zumindest beim kolorektalen Karzinom ist so das Paradigma.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Die Frage ging in Richtung Endpunkt: Was ist unser Endpunkt für eine solche potenzielle Studie? Die Frage ist: Ich habe einen erhöhten CEA-Spiegel in der Rezidivsituation, und ich mache ein PET, hätte ich eventuell drei Monate später auch ohne PET dieses Tumorrezidiv irgendwie anders diagnostiziert, klinisch oder wie auch immer? Das ist, glaube ich, eine interessante Fragestellung, so wie Herr Scheidhauer das gerade aufgestellt hat. Die Voraussetzung dafür ist natürlich, dass die Therapie danach im Rahmen dieser Studie so standardisiert ist, dass hinterher klar ist, dass der Unterschied im Survival, der herauskommt, tatsächlich bedingt oder nicht bedingt durch das PET ist. Ich glaube, das aufzustellen – da sind wir bei dem, was Herr Raab ganz am Anfang gesagt hat –, ist extrem schwierig. Die Daten für das CT gibt es nicht, für das MRT auch nicht, das wird trotzdem alles von der gesetzlichen Krankenversicherung bezahlt. Hier gibt es keine Briefe zurück; beim PET gibt es die Briefe zurück. Das ist ein großes Problem. Das heißt, hier wird ein Studiendesign gefordert, um PET in der Klinik zu implementieren, was eigentlich zu einem diagnostischen Verfahren nicht wirklich passt, zumindest wenn man den Endpunkt nimmt. Der passt nicht; er passt da leider nicht hinein.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich kann mich dem uneingeschränkt anschließen. – Zu Herrn Scheidhauer wollte ich nur sagen: Es ist ganz schwierig, zu sagen: Wir machen für alle ein

PET. Wenn wir etwas finden, machen wir bei dem einen eine Intervention, dem anderen sagen wir: Wir haben zwar etwas gefunden, das sieht aus wie ein Tumor, aber wir gucken erst einmal. – Das mache ich als Patient nicht mit. Ich kann mir nicht vorstellen, dass es viele andere gibt, die dazu Ja sagen. Ich halte es nach wie vor für schwierig.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich will auch etwas dazu sagen, weil dieses Argument so oft gekommen ist. Das Verfassungsgericht hat immer wieder eine Stichtagsregelung zur Änderung von Verhältnissen für zulässig erachtet. So ist es auch hier. Zu einem bestimmten Zeitpunkt im EBM, um den es hier geht, aufgeführte Dinge – wir reden nicht über das Krankenhaus – bleiben drin und können vom Bundesausschuss herausgenommen werden, wenn er es nicht mehr mag. Alles andere, was danach noch hinein will, muss beweisen, dass es etwas nützt. Ansonsten müssten wir das Gesamtgebiet der Medizin nach den evidenzbasierten Regeln durcharbeiten, was in dieser Form nicht geht. Es wird nicht noch einmal geben, dass man etwas einfach macht. Aber es hat wenig Sinn, das dauernd zu betonen. Neue Methoden müssen beweisen, dass sie einen Nutzen haben. Das ist schon seit geraumer Zeit so. Von daher ist das kein besonders tragfähiges Argument – um das einmal gesagt zu haben, weil es immer wieder gekommen ist. Das ist das Prinzip, nach dem alle Gebiete der Medizin beurteilt werden, nicht nur die Diagnostik.

Geschäftsführung: Erneut der GKV-SV.

GKV-SV: Es ist nicht so, dass ich darauf beharre, dass unbedingt eine Studie her muss. Die Frage ist eher: Ist eine Studie sinnvoll, um im Rahmen einer Nachsorge Unsicherheiten aufzuklären? Das war eingangs meine Frage. Ist das strukturiert genug, auch von den Therapien her, vom Vorgehen her, kann man überhaupt klar sagen, wann eine PET im Kontext anderer Verfahren was tun sollte? Das war genau meine Frage. Ich sehe nicht vollständig klarer an dieser Stelle. Ich bin immer noch an dem Punkt: Könnte man sagen, dass eine Art Standard wäre, erst eine Routinediagnostik zu machen, also CEA-Erhöhung festzustellen, dann weitere Diagnostik zur Abklärung, dann findet man etwas, dann hat man ein Rezidiv, das muss man natürlich therapieren, man findet nichts, dann macht man eine PET/CT sozusagen als letzten Versuch, das Rezidiv doch noch zu finden, falls es da ist? Wenn man so etwas standardisieren könnte, hätte das schon einen gewissen qualitätssichernden Wert. Ich bin nicht sicher, ob eine Studie an einer solchen Stelle notwendig wäre. Das weiß ich nicht genau. Herr Scheidhauer hat etwas skizziert. Da sind wir auf der Suche nach der Sinnhaftigkeit einer solchen Studie im Rahmen der Nachsorge zu PET. Wir sind nicht sicher, dass es sie gibt. Es ist noch eine andere Frage, welche Methodik ich habe. Da gebe ich dem Vorredner von vorhin Recht. Die Fragestellung muss klarer sein. Da habe ich noch nicht 100-prozentige Klarheit.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Die Situation ist an sich klar. Die Ausgangssituation ist ein Anstieg von CEA, und die gut zu definierende Bildgebung ergibt keinen Rezidivnachweis. Dann ist die Frage: Wird mit der dann zu erfolgenden PET-Untersuchung ein Rezidiv manifest? Diese Frage ist, glaube ich, einfach zu beantworten. Dann darf ich auf die onkologischen Zentren der DKG verweisen, hinter denen eine Qualitätssicherung steht. Denn alle diese Patienten sollen in Tumorboards besprochen werden. Dort sollte an sich auch die Qualität der bildgebenden Untersuchung und auch der Interpretation gesichert werden, sodass auch die Rahmenbedingungen dazu geschaffen wären.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Dazu bedarf es in der Tat keiner randomisierten Studie. Dann ist der Endpunkt, den man zu Fallzahlen entwickeln kann, die These, dass in 20 Prozent der Fälle Tumor detektiert wird, der in 10 Prozent kurativ resektabel ist. Das kann man prospektiv so machen. Wenn die Ergebnisse ausreichen oder in der Scientific Community

Akzeptanz finden, dann hat man damit einen wesentlichen Erkenntnisfortschritt. Da wäre ich für eine nicht randomisierte Studie.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Zwei Sachen ganz kurz. Zum GKV-SV: Mich stört die Suffixanz sehr, mit der Sie zitieren, dass das EBM Verhältnisse grundsätzlich ändert. Dann muss man definieren, was ein neues Verfahren ist. Ist ein MRT mit Resovist etwas anderes als ein normales MRT? Ist ein 64-Zeilen-CT etwas anderes als eines mit 16 Zeilen? Da kommen wir in eine ganz schwierige Diskussion. Ich glaube, was Sie gesagt haben, geht an dem Interesse, dass wir für die Patienten Verbesserungen haben wollen, vorbei und ist ein Rückzug auf die Position dessen, der dafür nichts bezahlen will und formal argumentiert. Das stört mich ein bisschen in einer solchen Diskussion, wo wir über die Sache reden.

Zu dem Punkt CEA finde ich gut, was gesagt wurde. Ich wollte um die andere Situation ergänzen, dass wir bildgebend, CT oder MRT, eine Raumforderung sehen, sie aber nicht zuordnen können. Ich habe es vorhin gesagt: Für das Lokalrezidiv im kleinen Becken sehen wir häufig Raumforderung, Gewebe, wo wir nicht wissen, ob es Narbe oder Tumor ist. Wir stechen zum Beispiel hinein und finden auch nichts. Manchmal warten wir und machen nach drei Monaten ein Kontroll-CT oder MRT und schauen, ob das wächst. Dann kommt man dem so langsam näher. Aber es wird zeitlich vielleicht auch zu spät. Es gibt Raumforderungen, Lungenherde, wo wir nicht wissen, was es ist. Es gibt auch intraabdominell Dinge, wo wir nicht wissen: Ist es ein Tumorrezidiv oder ein altes Hämatom oder sonst etwas? Bei der Differenzierung solcher Dinge, sichtbaren Raumforderungen mit der Frage: Ist es ein Tumor oder nicht?, ist nach dem CEA die zweite Frage, die wir im Alltag wirklich häufig haben und wo man eine vergleichbare Studie machen könnte: Wir haben hier etwas, was unklar ist, jetzt machen wir PET/CT und schauen: Wie oft finden wir Tumor?, und reagieren darauf, und wie oft finden wir nichts, und hinterher ist doch etwas, oder es bleibt nichts. Das würde ich für eine ergänzende sinnvolle Frage halten.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Wenn ich dem folge, was Herr Hohenberger, Herr Rödel und Herr Raab gerade gesagt haben, entspricht das genau dem, was ich in den Tumorboards immer wieder erlebe. Da wäre aber die Frage: Wenn das PET/CT, zu welchem Zeitpunkt auch immer, kommt – meiner Meinung nach früh –, dann muss jetzt die Diskussion erfolgen, die wir am Anfang gehabt haben: Wenn so etwas wäre, wie kann das geprüft werden? Überleben kann es ja nicht sein, für kein diagnostisches Verfahren. Die Frage ist: Was wäre für Sie als Endpunkt akzeptabel? Reicht die Zeit aus, drei Monate, sechs Monate, neun Monate? Das sind Punkte, die wir aus den Zahlen belegen könnten, die es gibt: Je früher operiert wird, umso besser ist die Überlebenschance. Oder stellt man das nur so hin? Ich glaube, da wäre der Punkt, der Sinnhaftigkeit einer zusätzlichen Untersuchung, wie es PET/CT wäre, nachzugehen.

Geschäftsführung: Als Nächstes habe ich die DKG auf meiner Rednerliste.

DKG: Ich wollte gern zurückfragen. Herr Professor Antoch, Sie haben den Fall aufgezeigt: Man hat in der Nachsorge verschiedene andere Diagnostik gemacht; irgendwann kommt man zu dem Punkt, dass man die PET bräuchte, dann würde man randomisieren, dass es dann aber ein Problem wäre, zu garantieren, dass quasi die Therapien, die dann stattfinden, so durchgeführt werden. Das ist ja völlig klar: Ist es auf den Befund durch die PET zurückzuführen, oder ist es tatsächlich auf unterschiedliche Therapieeffekte zurückzuführen? Sehen Sie da in der Praxis, wenn man eine solche Studie durchführen würde, Probleme? Da wollte ich gern nachhaken, so etwas durchzuhalten, dass standardisiert bestimmte Therapieformen durchgeführt werden.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): In der klinischen Praxis ist es so, dass das für eine Entscheidung über einen Tumorboard läuft. Aus jeder Abteilung sitzt da jemand, dann wird gemeinsam entschieden, was mit diesem Patienten therapeutisch gemacht werden soll. Wir reden hier aber von einer Multicenterstudie, wo an verschiedenen Zentren die gleiche Studie gemacht werden soll. Hinterher herauszufiltern, ob der Effekt, den Sie am Schluss sehen, durch PET versus kein PET bedingt ist, würde bedingen, dass abhängig davon, was Sie diagnostizieren, entweder konventionell oder mit PET, an allen Standorten abhängig vom Stadium immer die gleiche Therapie gemacht wird. Ansonsten bekommen Sie den Effekt der PET nicht herausgefiltert. Ich glaube, dass das bei einer Multicenterstudie sehr schwer werden wird.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich teile die Einschätzung nicht, dass die Diagnostik nicht auch mit Überleben gemessen werden kann. Das muss nicht immer so sein, es kann auch einmal nicht notwendig sein, auch einmal nicht sinnvoll sein, aber auch einmal sinnvoll und notwendig sein. Herr Antoch, Sie haben die Frage nach den Outcomes gestellt. Ich glaube, hier herrscht ein kleines Missverständnis. Das eine ist die Zielgröße für eine Outcome-Studie. Denn was sind Diagnostikgenauigkeitsstudien? Das sind zwei unterschiedliche Paar Schuhe. Es sollte, glaube ich, klar sein, dass wir sehr gute Anhaltspunkte brauchen, wenn wir eine Nutzenbewertung ausschließlich auf Diagnostikgenauigkeitsstudien basieren. Das ist ein lange diskutierter Topos im Bundesausschuss. Es gibt nicht immer die gleichen Auffassungen. Aber wir sind hier nach meinem Verständnis eher auf der Suche nach Studienfragestellungen, für die eine Outcome-Studie notwendig, sinnvoll und durchführbar ist. Wenn wir über die Nachsorgefrage PET/CT bei kolorektalem Karzinom sprechen, hängt es stark davon ab, wie PET eingesetzt werden soll, welche Studien sinnvoll sind. In der S3-Leitlinie – um darauf zurückzukommen – ist eine Studie aus den USA erwähnt. Die Versorgungslage in den USA ist nicht unbedingt übertragbar. Es wird aber davon berichtet, dass ein unangemessener PET-Ansatz oder -Gebrauch in der Nachsorge durchaus beobachtet wurde. Wie gesagt, das ist in den USA. Es kann in Deutschland völlig anders sein. Aber ich gehe davon aus, dass sich die Autoren der deutschen S3-Leitlinie etwas dabei gedacht haben, dass sie das eingefügt haben.

Gleichzeitig heißt es, bei der Nachsorge generell nicht, sondern nur in speziellen Fällen. Wir haben nach meiner Erinnerung zwei Fälle skizziert. Das eine war die CEA-Erhöhung, das andere waren unklare Befunde in der sonstigen Bildgebung. Da gibt es durchaus Fragestellungen, wo zumindest ich schon von einer Randomisierung und einer Outcome-Studie sprechen würde. Wenn andererseits die Situation die ist, dass man sagt, nach allem, was man gemacht hat, ist das tatsächlich die letzte Möglichkeit, noch etwas herauszufinden, dann kann man überlegen, ob das nicht eine andere Situation ist. Es gibt theoretisch immer noch sinnvolle Möglichkeiten, das gegen Zuwarten zu vergleichen, aber es mag vielleicht nicht mehr sinnvoll sein. Ich will durchaus einräumen, dass das für mich im Moment eine offene Frage ist.

Wenn es aber – deswegen meine Frage an dieser Stelle nochmals – das Letzte ist, was noch unternommen wird, ist es eine analoge Situation zumindest von der abstrakten Grundstruktur her, wie wenn man einen unbekanntem Primärtumor sucht oder so etwas. Da hatten wir schon Diskussionen in anderen Indikationen, wo wir gesagt haben: PET kann eventuell noch zusätzliche Tumore identifizieren, die mit anderen Verfahren nicht gefunden werden. Die können dann sinnvoll behandelt werden. Das ist sozusagen die Situation. Da kann man sich überlegen, ob man eine randomisierte Studie braucht.

Sind wir hier in einer solchen Situation, oder sind wir in einer ganz anderen Situation? Das ist jetzt meine Frage. Es ist nämlich schon wichtig, wo wir PET lokalisieren, um herauszufinden, was für eine Art Studie wir brauchen. Das halte ich schon für sinnvoll. Im Outcome kann es durchaus um das Überleben gehen, es kann aber auch um andere Zielgrößen, andere Designs gehen. Das ist mir noch nicht klar, da bin ich mir noch nicht sicher. Die

Frage ist: Wo würden Sie im Rahmen der Nachsorge PET einsetzen wollen? Das ist mir noch nicht ganz klar geworden.

Geschäftsführung: Herr Buhr.

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Ich möchte gar nicht auf die Studienstruktur eingehen. Ich denke, bei der Frage 2 ist es genau so, wie wir eben geschildert haben. Da wird eine Latte an Diagnostikschrittbildverfahren gemacht. Wenn wir die Frage 1, die wir eben diskutiert haben, am Schluss positiv beantworten, dann würde PET/CT nach einem Anstieg des CEA als Erstes eingesetzt, und dem Patienten würden viele andere Schnittbildverfahren erspart werden, natürlich auch den Kostenträgern. Deswegen brauchen wir für Frage 2 meiner Meinung nach keine Studie, sondern die Frage 1 beantwortet das: Finden wir schneller Metastasen? Dann ist es für mich logisch, dass das beim CEA-Anstieg als Erstes eingesetzt wird.

Geschäftsführung: Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Ich weiß nicht, wie weit man aus Patientensicht sagen kann: Nur wenn ich einen CEA-Anstieg habe, kann ich PET/CT für die Rezidivabklärung haben. Man kann genauso sagen: Ich kann trotz negativem CEA ein positives PET/CT bekommen.

Meine nächste Frage an die chirurgische Gesellschaft, die sich damit verbindet, ist, wieweit ich bei einem negativen CT – wohlgemerkt: PET/CT –, aber positivem PET-Signal bei den Patienten Operation indizieren würde oder wieweit man es bei einem anderen Verfahren zusätzlich belassen würde. Das heißt, Sie haben positives PET, aber beim CT, in der Schnittbildgebung, sehen Sie nichts.

(Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Die Frage ist:
Warum ist PET gemacht worden?

– Weil es im Rahmen des Follow-up – –

(Zuruf: Nein!)

Geschäftsführung: Der GKV-SV ist an der Reihe. Ich drücke jetzt ein bisschen auf das Tempo. Die Zeit ist begrenzt.

GKV-SV: Herr Scheidhauer, weil Sie kategorisch gesagt haben, dass man bei diagnostischen Verfahren das Überleben nicht zu einem Endpunkt machen kann, wollte ich nur anmerken: Das sehen wir insoweit anders, als dass Sie Diagnostik und mögliche Therapien gedanklich nicht voneinander trennen können. Die Intensität und Genauigkeit einer Diagnostik und der Grad, wie fein ziseliert Sie einen Befund machen, hängt von den Anforderungen ab, die eine Klinik an die Therapie grundsätzlich stellt. Bei einer akuten Leukämie käme niemand auf die Idee, eine Lokalisationsdiagnostik zu verlangen, weil die Therapie gänzlich anders ist. Das heißt aber auch, dass sich in Abhängigkeit von Änderungen der therapeutischen Möglichkeiten die Beurteilung diagnostischer Verfahren mit der Zeit und mit neuen Methoden ändert. Insofern bin ich mir nicht ganz sicher, ob wir als Endpunkt einen rein diagnostischen Parameter nehmen sollten.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Eine ganz kurze Antwort dazu. Ich habe etwas überspitzt formuliert; da gebe ich Ihnen Recht. Ich will auch nicht ausschließen, für ein diagnostisches Verfahren Überlebenszeit zu haben. Das wäre für mich das Allerbeste, das Sinnvollste und Härteste, das ist völlig klar. Wir müssen aber davon ausgehen – Sie haben eben die Beschlüsse von EBM oder Gesetzgeber schon erwähnt –, wie das Leben heutzutage ist. Da ist es so, dass nach einer Diagnostik heute beim kolorektalen Tumor wie bei vielen anderen natürlich eine Vielzahl von Therapien erfolgt, und eben nicht standardisiert. An der Diagnostik, sei es CEA, sei es eine Bildgebung, das Überleben festzumachen, wo Jahre später etliche andere Faktoren eine Rolle spielen, halte ich nicht für praktikierbar. Insofern, glaube ich, stimmen wir überein.

Geschäftsführung: Herr Raab, Sie haben das Wort vor der Pause.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Herr Antoch, das ist genau der Punkt: die unterschiedlichen Strategien an unterschiedlichen Standorten und die unterschiedlichen Einschätzungen. Da gibt es keinen Parameter. Sie können zum Beispiel auch nicht sagen: Bloß weil irgendwo ein zertifiziertes Darmzentrum ist, wissen die mit Lebermetastasen umzugehen. Die Frage der Indikation, was reseziere ich noch an der Leber und was nicht mehr, ist eine Frage der Erfahrung des individuellen Chirurgen vor Ort. Wenn Sie das so machen – da haben Sie völlig Recht, Herr Antoch –, verwässern Sie die Ergebnisse komplett. Das, der Herr vom GKV-SV, ist genauso die Antwort auf Ihre Frage: Wenn Sie wirklich das Überleben zum Endpunkt machen, dann schieben Sie erstens den Endpunkt weit in die Zukunft, weil wir mit den heutigen therapeutischen Möglichkeiten bei kolorektalem Karzinom den weitestmöglich in der Zukunft liegenden Endpunkt haben und erst sehr spät Ergebnisse bekommen. Dann wäre rezidivfreies Überleben noch besser. Sie schieben es weit nach hinten, und Sie machen etwas, was verwässert, wo Sie die besten Chancen haben, mit einem negativen Ergebnis davanzukommen, was Sie davon enthebt, für so etwas Geld ausgeben zu müssen, und Sie vernachlässigen die Interessen der Patienten, die auch jenseits des Überlebens liegen können. Es kann für mich als Patient zum Beispiel wichtig sein, zu wissen: Da ist ein Tumor, der nicht kurabel und vielleicht auch nicht resektabel ist. Dann lebe ich nicht länger, kann aber mein Leben unter Umständen anders einrichten. Dieses Interesse, aus dem Wissen um eine Situation Lebensplanung zu betreiben, wird auch vernachlässigt, wenn Sie die Überlebenszeit zum Endpunkt machen.

Geschäftsführung: Wir machen eine kurze Pause.

(Kurze Unterbrechung)

Geschäftsführung: Wir machen mit Frage 3 weiter:

Welche Unterschiede sind in Bezug auf die Lokalisation (einzelne Kolonabschnitte, Rektum) im Rahmen der oben genannten Fragestellung von Bedeutung? Können Patienten mit Primärtumoren unterschiedlicher Lokalisation zusammen betrachtet werden, oder sollte eine differenzierte Analyse erfolgen? Sollte die Betrachtung auf eine der Gruppen beschränkt werden? Gibt es weitere Kriterien, anhand derer die Patienten stratifiziert werden sollten, zum Beispiel biologische Eigenschaften des Primärtumors (zum Beispiel genetischer Mutationsstatus) oder andere Parameter?

Ich schlage vor, dass wir versuchen, strenger an den Fragen zu bleiben. Wenn Sie über die Fragen hinaus Aspekte berechtigterweise thematisieren wollen, sollten wir das an das Ende setzen. Wir sollten zuerst die Fragen durchgehen.

Hat jemand Fragen an die Experten zu der Frage 3? – Möchte sich einer der Sachverständigen zu seinen Ausführungen äußern? – Das ist nicht der Fall.

Dann gehen wir zu Frage 4 über:

Ist das Gesamtüberleben nach gegebenenfalls erfolgter Fern-Rezidivresektion aus Ihrer Sicht eine geeignete primäre Zielgröße zur Bewertung unterschiedlicher Vorgehensweise im Rahmen der Fragestellung? Wäre aus Ihrer Sicht eine andere primäre Zielgröße vorzuziehen? Welche weiteren (gegebenenfalls sekundären) Zielgrößen wären aus Ihrer Sicht notwendig bzw. geeignet (zum Beispiel Lebensqualität der betroffenen Patienten)?

Gibt es Fragen an die Sachverständigen? – Möchten die Sachverständigen etwas sagen? – Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Ich glaube, dass im Wesentlichen das Gesamtüberleben kein geeigneter Parameter ist, sondern dass man sich nach anderen Parametern umsehen muss, zum Beispiel Ersparung einer Laparotomie, was auch immer. Das Gesamtüberleben dürfte keine geeignete Zielgröße sein.

(Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): The change of treatment!)

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Dazu eine kurze Rückfrage. Die PETCAM-Studie wurde deswegen kritisiert, weil sie genau einen solchen Outcome gehabt hat, nämlich eine Therapieänderung. Das sei noch kein patientenrelevanter Endpunkt. Da kann ich im Grundsatz zustimmen, weil wir wissen wollen, ob die Therapieänderung etwas gebracht hat. Ob dieses „etwas gebracht haben“ unbedingt am Gesamtüberleben gemessen werden muss, ist sicherlich eine Frage, die im Moment noch offen ist. Es gibt noch andere Outcomes, die infrage kommen.

Generell ist das Gesamtüberleben natürlich wichtig. Es ist vorhin schon angesprochen worden, dass es hier eine Problematik im Follow-up gäbe. Das kommt auf die Situation an, in der man das PET einsetzt oder was danach noch kommt. Natürlich bestimmen noch viele andere Einflussfaktoren die nachfolgende Therapie. Ich gebe aber nur zu bedenken, dass ein Problem ist, wenn die PET gar nicht in der Lage ist, zu differenzieren, was Outcomes am Ende sind, warum eine andere Therapie hier sinnvoll ist, dass die sowieso so heterogen gemacht wird. Dann ist natürlich auch der Wert der Diagnostik infrage gestellt. Diese Dinge hängen schon zusammen. Nichtsdestotrotz würde ich mich nicht darauf kaprizieren. Das ist kurzfristig vielleicht gar nicht zu klären. Nur: Die Perspektive, dass Patienten-Outcomes, die am Ende irrelevant sind, eine Rolle spielen, sollte man nicht ausschließen.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Es gibt natürlich noch die Endpunkte, die wir vorhin diskutiert haben, nämlich Detektionsrate und Differenzierungsmöglichkeit. Die Detektionsrate bei CEA-Erhöhungen von Tumoren wäre nach dem, was wir vorhin gesagt haben, ein möglicher Endpunkt, und Differenzierung zwischen Narben und Rezidiv wäre ein möglicher Endpunkt. Dass Therapieänderung kein sinnvoller Endpunkt sein kann, dem würde ich widersprechen. Wenn ich mehr weiß und durch dieses Mehr-Wissen etwas anders mache, setzt das voraus, dass ich mir das sinnvoll überlegt habe. Man kann in aller Regel unterstellen, dass das für den Patienten von Nutzen ist. Alles andere wäre eine rein formale Argumentation, wenn man das negieren wollte.

Also glaube ich schon, dass auch eine Therapieänderung, was Herr Wiedenmann gesagt hat, zu diesen sinnvollen Punkten gehört.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Ich unterstütze, was vonseiten des GKV-SV soeben gesagt worden ist, die Bedeutung des Überlebens, gebe aber zu bedenken, dass wir bei der Therapie gerade beim kolorektalen Karzinom, sei es die Operation, sei es die Bestrahlung, sei es der Einsatz neuer Medikamente, die es inzwischen gibt, erst in zwei, drei oder vier Jahren bezüglich des Überlebens ein Ergebnis sehen würden. Jedes Jahr kommen aber neue, moderne Medikamente heraus, die auch eingesetzt werden. Von daher gibt es die Einschränkung, dass es einfach nicht praktikabel und deswegen nicht durchführbar ist, so gut das Überleben auch ist. Sehen Sie denn Alternativen, andere, als Sie, Herr Raab, genannt haben, Änderung der Therapie? Was könnte außer dem Überleben gleichwertig sein?

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich wollte das unterstützen. Allein aus der Patientenperspektive muss eines klar sein. Wenn die Therapie aufgrund des Befundes geändert und etwas anders gemacht wird, will ich als Patientin wissen, ob das gut für mich ist oder nicht. Es interessiert mich nicht, ob

etwas anders gemacht wird, sondern ob ich mehr davon habe. Da sind wir uns alle, meine ich, einig.

Geschäftsführung: Der GKV-SV erneut.

GKV-SV: Herr Scheidhauer, zwei Aspekte. Ich kann Ihnen auch keine anderen Outcomes benennen. Wir müssen das hier und heute auch nicht festnageln. Wir haben ein Spektrum von patientenrelevanten Endpunkten, die alle unterschiedliche Vor- und Nachteile haben. Das will ich einmal deeskalierend so formulieren.

Ein anderer Punkt, der ganz wichtig wäre und Bezug zu dem hat, was von DKG-Seite vorhin gesagt wurde, ist die Frage: Ändert sich die Therapie so schnell, dass das Ergebnis einer Studie dann nicht mehr relevant wäre? Man kann konzedieren, dass das ein Grundproblem ist. Angenommen, ich habe heute ein Standard-RCT zur Arzneimittelzulassung oder auch Postmarketing, und ich teste eine Chemotherapie A gegen A', und übermorgen kommt ein B heraus, dann ist die Frage: Wenn B so gut ist, dass A gegen A' keine Frage mehr ist, dann habe ich einerseits Pech gehabt, tatsächlich aber Glück, denn ich habe etwas Besseres. Diese Situation kann sich immer stellen. Sie ist nicht an PET geknüpft. Das kann man letztlich nicht kontrollieren.

In den meisten randomisierten Studien gibt es eine relativ stark protokollgetriebene Behandlung; es sollte sie zumindest geben. Bei Protokollverletzung scheiden die Patienten aus. Das kennen Sie viel besser als ich. Es gibt auch Öffnungsmöglichkeiten, es gibt sogenannte Real-Life-Studien, wo das offener ist. Da gibt es den Usual Care; da gibt es alle Möglichkeiten. Das sind alles relative Probleme, aber aus meiner Sicht nicht Probleme, die das grundsätzlich ausschließen.

Geschäftsführung: Die DKG.

DKG: Ich wollte auch auf die Endpunktfrage eingehen und nachfragen. Zum einen betrifft es den Punkt Informationsgewinn. Es kann ein Lebensqualitätsaspekt sein, wie man sich einrichten kann, auch wenn man dadurch nicht länger überlebt, Genaueres zu wissen, dann natürlich der Lebensqualitätsaspekt generell, auch in anderer Hinsicht. Für mich ist die Frage relevant, wie Sie als Experten das erachten. Ich habe herausgehört, Gesamtüberleben ist als primärer Endpunkt nicht so geeignet. Es geht für uns auch um die Frage primärer und sekundärer Endpunkt. Detektionsrate, Therapieveränderung oder Unterscheidung zwischen Narben und Rezidiv usw., was jetzt alles gefallen ist, würden Sie schon als primäre Endpunkte sehen. Wir haben in unserer Frage eine Differenzierung zwischen primären und sekundären Endpunkten. Sie würden das, was hier an verschiedenen Outcomes, die man untersuchen könnte, genannt wurde, durchaus auch als primäre Endpunkte sehen. Habe ich das richtig verstanden? Da wollte ich gerne nachfragen. Die Vermeidung von Laparotomien finde ich einen relativ harten Endpunkt.

Geschäftsführung: Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Man muss unterscheiden zwischen den Endpunkten – primäre gibt es nicht endlos viele – und dem, was dokumentiert wird. Das Überleben wird ja dokumentiert, sodass man zwangsläufig herausfinden wird, wie es sich mit dem Überleben verhält. Aber es wird niemals sinnvoll sein, dies zum primären Endpunkt zu machen. Alles andere wird zum Teil mit erhoben. Die Lebensqualität zu nehmen, ist schwierig. Es ist zwar wünschenswert, aber das ist das Schwierigste in allen Studien. Es gibt die höchste Drop-out-Rate, es gibt die schlechteste Dokumentation, es gibt die weichsten Aussagen, wenn man Lebensqualität einbezieht. Es ist einfach so.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Im Prinzip gebe ich Ihnen recht mit diesen Beschreibungen. Es muss messbar sein, es muss relevant sein. Damit kommt man wahrscheinlich automatisch zum Überleben.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich sehe keine klare und eindeutige Festlegung, ob Überleben kategorisch ausscheidet oder doch infrage kommt. Das ist jedenfalls mein Verständnis.

Ein anderer Aspekt wurde vonseiten der DKG angesprochen, auch von Ihnen, Herr Raab, dass allein das Wissen um die Prognose, ohne therapeutische Konsequenzen, einen Wert darstellen könnte. Wir haben das schon in anderen Kontexten diskutiert. Wir sind da relativ zurückhaltend, aus empirischen und rechtlichen Gründen. „Kann das ein primärer Endpunkt sein?“, frage ich einmal provokativ. Kann es den Nutzen der PET begründen, wenn ich meine Prognose in bestimmten relativen Größen kenne? Das würde ich sehr infrage stellen; wir haben schon länger darüber beraten. Es gibt dafür wenig Erkenntnisse. Sie können immer sagen, es gibt so etwas wie Wissen-Wollen oder Nicht-Wissen-Wollen, das ist empirisch sehr schwer zu verifizieren. Wenn man es als alleiniges Kriterium für eine sinnvolle High-End-Diagnostik betrachtet, tauchen schon Probleme auf.

Geschäftsführung: Herr Rödel, Sie hatten gezuckt.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Nur zum Endpunkt. Wir leben längst schon in der Zeit des Surrogatendpunktes. Es gibt schon bei den adjuvanten/neoadjuvanten Studien nicht mehr den Endpunkt des Gesamtüberlebens. Wir haben beim kolorektalen Karzinom gelernt, dass drei Jahre krankheitsfreies Überleben mit dem Gesamtüberleben so hoch korreliert, dass es als Endpunkt auch in Zulassungsstudien akzeptiert wird. Bei der heutigen Fragestellung wird es letztendlich auch um den Surrogatendpunkt gehen; nicht das Gesamtüberleben, da sind wir uns einig. So ein Endpunkt könnte die R0-Resektion von Metastasen sein, die vorzeitig detektiert werden, die logischerweise irgendwie mit dem Gesamtüberleben korrelieren. Sie bräuchten aber ganz viele Patienten, um das wirklich nachweisen zu können; das ist unrealistisch. Also wird man sich auf einen Surrogatendpunkt als primären Endpunkt festlegen müssen.

Da gibt es nicht wenige, sondern es kann nur einen geben, auf dem die Fallzahlberechnung beruht. Je nach Fragestellung muss man sich überlegen: Was ist der klügste Endpunkt, der mit realistischen Fallzahlschätzungen einhergehen kann?

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Der Vertreter des GKV-SV hat seinen Eindruck zusammengefasst, dass wir als Experten hinsichtlich des Endpunktes Überleben uneins wären. Ich möchte feststellen, dass mein Eindruck ist, dass wir uns an dieser Stelle einig sind, dass das im Wesentlichen nicht sinnvoll ist. Ich sage das nur für das Protokoll, damit wir nicht zu falschen Schlussfolgerungen kommen.

Geschäftsführung: Ich glaube, hier kann jeder Experte für sich sprechen.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich frage die Kollegen, ob jemand eine andere Auffassung hat.

Geschäftsführung: Danke, Herr Raab. Die werden sich ganz bestimmt äußern, wenn sie damit nicht übereinstimmen. – Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich frage in Bezug auf die Surrogatendpunkte nach. Das ist natürlich ein sinnvoller Weg, ganz klar. Es gibt auch viele Diskussionen und Analysen dazu. Wenn es gut validierte Surrogate gibt, haben die klare Vorteile. Das will ich gar nicht in Abrede stellen. Das ist gerade das, wonach wir suchen. Es ist gut, wenn wir schneller zuverlässig und hinreichend von einem Surrogatendpunkt wissen, der gut auf das schließen lässt, was uns eigentlich interessiert. Dann müssten wir vielleicht nicht viele Jahre abwarten. Wenn wir auf dieser Ebene Endpunkte suchen, dann, glaube ich, sind wir auf einem guten Weg.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Ich möchte die Aussage von Herrn Raab unterstützen. Auch ich habe die Zusammenfassung von all dem, was wir bislang gesagt haben, etwas anders wahrgenommen, als es vonseiten des GKV-SV kam, nämlich so – ich sage es einmal für mich –, dass ich es auch nicht als sinnvoll erachte, das Gesamtüberleben als sinnvollen primären Endpunkt für eine mögliche Studie zu setzen.

Geschäftsführung: Das hört sich an wie ein Schlusswort zu dieser Frage.

Dann leite ich über zu Frage 5:

Die Anwendung und Evaluation welcher Kriterien bzw. welche Vorgehensweise ist empfehlenswert, um die kurative Operabilität von Metastasen standardisiert zu beurteilen (unter anderem bezogen auf erkrankungsspezifische Resektabilität oder bezogen auf den Allgemeinzustand)?

Gibt es Fragen an die Sachverständigen? – Möchte einer der Sachverständigen etwas dazu sagen? – Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Das ist einer der schwierigsten Punkte überhaupt. Das ist belegt durch die CELIM-Studie, von Herrn Folprecht publiziert, in der Experten festlegen sollten, wie gut Lungenmetastasen resektabel sind. Die Streuung war – um es überzogen zu formulieren – exorbitant. Das heißt, dies ist fast nur innerhalb einer Institution umsetzbar, mit strikt umgesetzten Vorgehensweisen. Landesweit ist das, glaube ich, nicht umzusetzen.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich war an der CELIM-Studie auch beteiligt. Da muss man ergänzend darauf hinweisen: Das waren alles Leute, die sich mit Leberchirurgie auskennen, die das tagtäglich machen, routinemäßig, und von denen man annehmen könnte, das sind Experten. Sie haben eine relative Homogenität, war eigentlich die Vermutung. Wir haben festgestellt – ich war auch einer von denen –, dass wir untereinander sehr heterogen waren. Das ist somit nur die Spitze des Eisbergs. In der Fläche wird das überhaupt nicht mehr in irgendeiner Form realisierbar. Ich habe in meiner Stellungnahme schon geschrieben: Insbesondere kann man nicht annehmen, dass zertifizierte Darmzentren oder so etwas über Expertise in Metastasenchirurgie in ausreichender Weise verfügen. Auch das ist erheblich heterogen. Deswegen ist es ganz schwierig, das festzulegen. Sogar die Kriterien selber festzulegen – was ist das Kriterium von Resektabilität usw.? –, ist extrem schwierig.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Ich habe in meiner Stellungnahme geantwortet: Dies müssen Kollegen aus der Chirurgie beantworten. Aber was geäußert wurde, ist mir zu defätistisch. Natürlich ist es so, aber man würde eine Studie ad absurdum führen, wenn wir da stehen blieben. Es gibt mittlerweile andere Studien, zum Beispiel die Pankreas-CONKO-007-Studie, wo es ein Expertengremium von Chirurgen gibt – ich glaube, fünf sind es –, die zu einem bestimmten Fall ihre Meinung äußern. Wenn drei von diesen Fünfen einer bestimmten Meinung sind, wird es so gewertet. Dieses Problem muss man umgehen, weil es nie lösbar ist. Die Heterogenität der chirurgischen Einteilung ist nicht lösbar. Aber das sollte nicht so herüberkommen: Dann hat alles keinen Wert. Vielmehr muss man eine Methode finden – mit Internet geht das –, Referenzchirurgen, die einen Fall beurteilen. Es müssen vier oder fünf sein, und die müssen sich irgendwie einigen. Das ist aus meiner Sicht ein sonst nicht lösbares Problem.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Das hat sich mit dem, was ich vorhin sagte, schon fast erledigt. Der Versuch einer Qualitätssicherung muss im Rahmen einer Studie unbedingt unternommen werden, vielleicht auch außerhalb. Wenn in der Chirurgie eine so starke Heterogenität herrscht, könnte man immer nach den Outcomes der Chirurgie fragen. Das müsste schon gesichert sein. Es

wurde auch gefordert. Eine gewisse Standardisierung der Therapie muss her, auch wenn es in einer solchen Frage anerkanntermaßen schwierig ist. Das ist etwas anderes als eine Arzneimittelverordnung; das ist uns allen bewusst. Aber trotzdem sollte man, glaube ich, versuchen, da eine Standardisierung hinzubekommen, allein um die Varianzen zu reduzieren und die Studien aussagekräftiger zu machen, nicht nur die, die wir vielleicht planen, sondern überhaupt. Was möglich ist, sollte auch gemacht werden.

Geschäftsführung: Noch Fragen dazu? – Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Der GKV-SV hat selber gesagt, wenn die Therapie heterogen ist, kann der Endpunkt bezüglich einer Beurteilung einer vorangegangenen Diagnostik schwerlich das Überleben sein. Im Grunde müsste man erst die Therapie standardisieren und dann an die vorangehende Diagnostik denken. Deswegen sehe ich das Problem, wie man den besten Endpunkt findet.

Geschäftsführung: Der DBR.

DBR: Ich habe eine Frage zu der Standardisierung der Chirurgie. Sie arbeiten doch in Zentren. Da müsste es unterschiedliche Outcomes geben, wenn das in unterschiedlichen Zentren so unterschiedlich gehandhabt wird.

(Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Gibt es auch! – Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Gibt es ja!)

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Es gibt prospektive Studien, Patient Care Studies nennt man es bei den Amerikanern. Da liegt zum Beispiel die Resektionsrate bei Lebermetastasen in Universitätsklinik bei bestimmten Situationen zwischen 0 und 47 Prozent.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Wenn ich mich richtig erinnere, war bei der Lebermetastasen Chirurgie und den Langzeitüberlebensraten Erlangen immer ungeschlagen vorn.

(Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Das nehme ich gern zur Kenntnis!)

Es ist eine Frage der Patientenselektion. Das ist auch eine Frage dessen, was man will.

(Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Es ist ein Kriterium der internen Qualitätskontrolle! Herr Grabenbauer kommentiert das immer in ganz hervorragender Weise! Ich will ihn jetzt aber nicht zitieren!)

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Es ist nicht nur eine Frage der Selektion, sondern auch eine Frage dessen, was man für möglich hält und was man macht. Die Überlebensrate sinkt, wenn ich grenzwertige Indikationen wahrnehme. Das stimmt. Der Gesamtnutzen kann aber trotzdem steigen. Das ist ein multifaktorielles Geschehen.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich warne etwas davor, zu sagen: Wir brauchen die Diagnostik und können sie nicht richtig beurteilen, weil wir gar nicht wissen, wie therapiert wird. Das kann nicht unser Ergebnis sein. Es ist in der Tat so: Wenn wir die Diagnostik bewerten wollen, müssen wir die Therapie, die danach folgt, in Bezug auf ihre Outcomes, ihre Sinnhaftigkeit und ihre Qualität in irgendeiner Weise verstehen, damit wir sie künftig steuern können. Sonst weiß ich auch nicht, wozu ich Diagnostik brauche.

Wie schon gesagt, bei allem Verständnis für chirurgische Probleme, es kann keine gute Nachricht für die Versorgung sein, dass man sagt: Die einen werden operiert, die anderen

nicht, je nachdem, wo sie hinkommen, wo sie wohnen, wo sie empfohlen worden sind. Die einen operieren zu 50 Prozent, die anderen überhaupt nicht, die einen haben Ergebnisadjustierung, die anderen nicht. Die Adjustierung des Risikos ist seit Anbeginn der Zeit ein großes Qualitätssicherungsproblem und soll es auch immer bleiben. Eine nihilistische Position finde ich da sehr gefährlich.

Geschäftsführung: Der Nächste auf der Rednerliste ist Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Direkt dazu. Ich glaube, den Anspruch, den Sie haben, haben wir alle. Der klinische Alltag sieht eben doch so aus, wie wir eben gehört haben. Wenn Sie zusätzlich medikamentöse Therapien einbeziehen, die wir bei Metastasierung haben, wie Small Molecules bzw. Regorafenib usw., bekommen Sie eine solche Vermischung von Therapieerfolgen in dem sowieso schon relativ heterogenen Patientengut – wir haben noch gar nicht über Grading gesprochen, Tumorausmaß beim lokoregionären Rezidiv –, dass wir wirklich nicht mehr wissen, wie wir den Endpunkt bestimmen, nämlich Überleben.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich will nicht defätistisch, schon gar nicht nihilistisch sein, sondern im Gegenteil. Ich habe geschrieben, was Herr Hohenberger mit anderen Worten gesagt hat: Ich halte Lebermetastasen kolorektaler Karzinome für eklatant untertherapiert. Die Studie, die Herr Hohenberger angeführt hat, 0 bis 40 Prozent, belegt das auch in gewisser Weise. Wenn wir hier eine Studie hinbekommen, deren Kollateralnutzen sein kann, dieses Problem zu adressieren, dass man das häufiger und mehr machen muss, dann bin ich sehr positiv dabei und überhaupt nicht nihilistisch. Man darf das nur nicht zuerst als Tatsache negieren. Man muss es in die Planung einbeziehen. Wenn wir dann eine Studie hinbekommen, mit der wir bestimmte Dinge zeigen und im Nebenschluss, Kollateralnutzen genannt, ein Bewusstsein dafür schärfen, dass man mehr tun muss, dann haben wir etwas Zusätzliches gewonnen.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Vielleicht zum Abschluss: Was wichtig ist, um solche negativen Abweichungen herauszufinden, ist eine angemessene Dokumentation. Dann findet man heraus, wo Mängel liegen. Dann hat man wieder einen positiven Effekt des Ganzen.

Geschäftsführung: Die DKG.

DKG: Ich möchte nochmals auf einen Aspekt eingehen, um den „Nihilismus“, der vonseiten des GKV-SV kam, zu relativieren. Es war auch in vielen anderen Kontexten mit PET und bei anderen Indikationen auch in Absprache mit Fachgesellschaften unsere Position, dass es ein multifaktorielles Geschehen ist und dass die verschiedenen Effekte herausgearbeitet werden müssten. Wir wollen ja den Effekt von PET herausarbeiten. Ein Argument war immer, mit Formen der Linked Evidence zu arbeiten: Man weiß, man hat eine sehr hohe prognostische oder diagnostische Güte, und weiß, dass, wenn man eine bestimmte Situation erkannt hat, man entsprechend effektive Therapien hat. Dann ist es plausibel, dass die PET einen Sinn macht. Auf diesen Gedankengang würde ich gerne prinzipiell noch einmal eingehen. Was halten Sie davon? Wir haben gesehen, es gab verschiedenste Probleme. Kann man mit einem solchen Ansatz in dem Problemfeld, in dem wir uns hier bewegen, sinnvoll arbeiten?

Mir ist ganz wichtig, und uns bedeutet es sehr viel, die Experten zu hören, wie die Therapiewirklichkeit ist oder wie die Therapiewirklichkeiten sind, damit man weiß: Wie machbar ist eine solche Studie, kann man tatsächlich spezifische Effekte herausarbeiten, oder ist das Geschehen so multifaktoriell, dass ich Probleme habe, eine solche Studie umzusetzen? Ich bin dankbar, wenn wir solche Hinweise bekommen und erfahren, wie wir am besten eine

Lösung finden. Der Aspekt Linked Evidence ist ein sehr wichtiger Aspekt, finde ich, den ich an dieser Stelle in die Diskussionsrunde geben wollte.

Geschäftsführung: Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Die Punkte, die soeben vonseiten der DKG kamen, sind absolut akzeptiert und auch anerkannt, keine Frage. Das Problem ist: Sie haben durch die Vielzahl von Therapien und die Heterogenität Schwierigkeiten, das alles so weit zu stratifizieren, zu erkennen, dass man daraus einen Schuh machen kann.

Ich glaube, das bringt uns zurück zu der Frage, was initial unterschiedlich debattiert wird, ob wir nicht randomisieren sollten. Ich glaube, wenn man eine ausreichende Patientenzahl hätte, wäre eine Randomisierung, wie sie initial auch vonseiten des GKV-SV angesprochen wurde, vielleicht doch die Lösung, weil man sagt: Der Patient erleidet keinen Nachteil, weil wir wirklich nicht wissen, ob man mit PET besser liegt oder nicht. Wenn wir dann eine Randomisierung vornehmen würden, gäbe es in der Heterogenität des Ganzen und der schwierigen Outcome-Bestimmung eine Möglichkeit, zu sagen: Wir könnten da vielleicht doch eine Antwort liefern, die belastbar ist und die international Anerkennung finden könnte.

Geschäftsführung: Herr Buhr.

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Ich will auf die Frage 5 zurückkommen. Ich glaube, wir Chirurgen sind uns einig, dass das PET/CT nicht geeignet ist, um die Therapie exakt festzulegen. Da sind die anderen Verfahren einfach besser.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Um auf das Letzte Bezug zu nehmen: Ja, das kann ich in dem Sinne nachvollziehen, dass man jetzt sagt – um das auf die Ausgangsfrage zurückzuführen –: Die PET könnte eventuell nützlich sein, um Chirurgie auszuschließen oder sie zu machen. Wie es dann genau aussieht, ist eine andere Frage. Das war insofern eine kollaterale Sekundärfrage von Bedeutung, die wir gesehen haben. Das finde ich völlig okay.

Ich wollte abschließend bitten, dass wir die Literatur, die hierzu genannt wurde, bekommen – sie findet sich in den schriftlichen Stellungnahmen so nicht –, Studien zu chirurgischen Outcomes, Sie hatten anfangs eine Studie erwähnt, wo Sie etwas zu Heterogenität gesagt hatten.

(Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): CELIM! Folprecht!)

– Genau. Vielleicht könnten wir die Studien bekommen oder die Referenzen, auch die andere Studie, wo Sie die 47 Prozent nannten, damit wir das nachvollziehen können. Das wäre ganz schön.

Zur Linked Evidence. Jetzt hier über modellierende, methodische Verfahren zu sprechen, scheint mir nicht vordringlich. Das ist eher unsere Aufgabe. Ich finde es gut, dass nochmals gesagt wurde, vielleicht ist Randomisierung eine gute Möglichkeit, um gerade Heterogenitäten methodisch einigermaßen zu kontrollieren, die natürlich eine Rolle spielen; das gebe ich gerne zu.

Geschäftsführung: Ist Frage 5 abgeschlossen?

Dann kommen wir zu Frage 6:

Welche besonderen Qualitätsanforderungen an die Durchführung von PET-, PET/CT-Untersuchungen bzw. -Geräte sind für den skizzierten Anwendungszweck (siehe Frage 1) oder andere Anwendungszwecke (gegebenenfalls differenziert) notwendig?

Gibt es hier Bedarf, zu fragen? Kommentare? – Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Wir reden von PET/CT. Ich glaube, heute ist auch herausgekommen, dass es spezielle Fragestellungen gibt, die eher Ganzkörperfragestellungen sind. Wir reden nicht nur – so wie es im ersten Punkt gefragt wurde – von der Leber oder der Lunge oder ich weiß nicht was, sondern es geht primär immer um die Frage: Wo ist das Rezidiv, wo sind die Metastasen? Das heißt, wenn es um Qualität bei PET/CT geht, reden wir von Ganzkörperuntersuchungen. Ganzkörperuntersuchung heißt: Unterrand Orbita bis auf die Oberschenkel hinunter. Damit hat man die meisten Regionen für kolorektale Metastasen untersucht.

Das Zweite ist mir von radiologischer Seite sehr wichtig. Heute wird es relativ häufig so gemacht: Der Patient bekommt erst ein CT. Dann weiß man nicht so recht. Dann bekommt er hinterher noch ein PET/CT. Das ist nicht das, was wir im Rahmen der Studie wollen; wir wollen möglicherweise das PET/CT als ein Verfahren. Wenn das so ist, muss die CT-Diagnostik natürlich diagnostisch sein und nicht nur ein CT ohne Kontrastmittel. Das heißt, bei der Definition des Protokolls ist es ganz wichtig, darauf abzuheben: Wie ist die Untersuchungsregion, und wie ist nicht nur das PET qualitativ, sondern auch das CT qualitativ?

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Eine kleine Nachfrage an Herrn Buhr. Sie hatten geschrieben:

Es zeigt sich in der Literatur ein Vorteil der neuen Generation von FDG-PET/CT-Scannern ...

Ich war nicht ganz sicher, was Sie da im Auge haben. Meinten Sie damit von vornherein ein natives Hybridgerät, oder meinten Sie, es gibt verschiedene Hybridgeräterechnungen, von denen eine besser ist als die andere?

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Ich habe da zu wenig Ahnung. Ich habe mich von einem Nuklearmediziner einfach beraten lassen. Er hat die Literatur dazu gegeben. Diese Frage müsste Herr Scheidhauer beantworten.

Geschäftsführung: Der GKV-SV erneut.

GKV-SV: Ich gehe davon aus, dass das, was Sie vorhin gesagt haben, dass nur ein integriertes PET/CT-Gerät adäquat ist, an dieser Stelle als Ergebnis genannt werden kann, oder? Das ergibt sich, wenn man genau liest, auch aus dem letzten Teil Ihrer Antwort.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Eine Frage an die Radiologen: Gibt es ein standardisiertes Protokoll bezüglich der CT-Aufnahmetechnik, und zwar unter bestimmten Perfusionsbedingungen, wie das KM appliziert wird, damit das einheitlicher umgesetzt wird? Denn daran sieht man, dass die Aufnahmetechnik sehr variieren kann.

Geschäftsführung: Herr Antoch, direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Das ist wahrscheinlich so ähnlich wie Operationsverfahren – das kann ich jetzt nicht beurteilen –, aber die werden an den verschiedenen Standorten wahrscheinlich auch etwas anders sein. Es wird nicht jeder gleich machen. So ist das mit den CT-Protokollen im PET/CT auch. Das müsste man im Rahmen der Studie standardisieren. Das ist aber kein größeres Problem. Denn ob man 3,0 ml/sec Kontrastmittel oder 3,5 ml/sec gibt, ist nicht so richtig relevant. Das würde man standardisieren, und das würde man auch relativ gut standardisiert bekommen.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Sie müssen auch wissen, wann die Bilder aufgenommen werden, etc.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Das ist sicherlich eine Frage, die in erster Linie den Nuklearmediziner hier betrifft. Ich nehme gerne dazu Stellung, wohl wissend, dass ich aus einer Institution komme, die einen Tumorboard hat, die chirurgische Expertise hat und wo

wir an der Universität vielleicht einen Standard haben, der über die allgemeine Versorgung hinausgeht.

Wir müssen uns von Haus aus fragen: Wollen wir den aktuellen Stand der Technik in eine solche Studie einbinden, oder soll es etwas sein, was in jedem Haus oder jeder Praxis durchgeführt werden kann? Da gibt es gute Kriterien, die in der Nuklearmedizin im Allgemeinen – so sage ich vorsichtig – sehr gut akzeptiert sind. Ich würde für eine solche Studie auf dem Stand der Diskussion, auf dem wir jetzt sind, in jedem Fall fordern, dass, wie Herr Antoch das erläutert hat und wie es zu Beginn einmal besprochen wurde, eine PET/CT heute natürlich immer mit dem Radiologen gemacht werden muss. Es mag im Ablauf einer Diagnostik sein, dass ein CT schon vorliegt. Dann wird man auf eine zusätzliche Strahlenexposition mit erneuter Kontrastmittelgabe weitgehend verzichten, also das Low-Dose-CT durchführen. Man muss – natürlich standardisiert – 60 und 90 Minuten messen – das kann man alles festlegen; es ist in Studien prospektiv auch schon so gemacht worden –, dass es auch von den Nuklearmedizinern in aller Regel akzeptiert wird und durchführbar ist.

Das sind Dinge, die wir nicht zu niedrig ansetzen sollten. Was vonseiten des GKV-SV erwähnt worden ist, dass PET-only-Geräte wieder verkauft werden, ist mir – wir haben in der Pause diskutiert – in der Tat neu. In der Diskussion in unserem Fachgebiet gibt es das nicht mehr.

Aber man muss auch fordern – heute gilt das für jede Therapie –, dass wir einen Tumorboard haben. Auch mit Praxen, mit nicht universitären Häusern gibt es die Board- und die Qualitätszirkel. Das könnte man da genauso gut anbinden, damit eine Diagnostik wie die PET/CT mit der Kompetenz der Radiologie, zusätzlich die funktionelle Nuklearmedizin, eingebunden ist. Da sehe ich zumindest keine technischen Probleme. Das sind alles Durchführungsbestimmungen, die in Deutschland flächendeckend angeboten werden können.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Ein Aspekt ist auch noch: Manche haben beim PET/CT einen 6-Zeiler und manche einen 16-Zeiler. Das spielt in der Auflösung eine Rolle. Wie ist da die Gerätevorgabe?

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Darauf kann ich direkt antworten. Ich habe 2001 mit einem Einzeiler angefangen. Das Gerät steht immer noch in Essen, und es macht immer noch Superbilder. Man muss das Protokoll anpassen, aber ich glaube, dass sich die Gerätetechnik – das ist meine persönliche Meinung, ich weiß nicht, was Sie dazu sagen – in den letzten zwölf Jahren weiterentwickelt hat. Die Geräte sind besser geworden. Sie sind auf der CT-Seite besser geworden, da sind sie schneller geworden, machen mehr Zeilen. Sie sind besser geworden auf der PET-Seite, da gibt es ein paar Spielereien, die drin sind. Wenn Sie mit dem Anbieter A reden, hält er seine Geräte für besser als die von Anbieter B; dasselbe gilt umgekehrt. Im Großen und Ganzen wird es nicht auf das Gerät ankommen, wenn wir von PET/CT reden – wir reden jetzt nicht von PET, das lassen wir außen vor –, das Gerät wird nicht den entscheidenden Ausschlag geben, sondern entscheidend wird das Untersuchungsprotokoll sein. Das muss auf beiden Seiten vernünftig definiert sein, CT und PET. Ich denke, dann brauchen wir uns über 6 versus 16 Zeilen versus 128 Zeilen – das ist ein Gerät, das wir in Düsseldorf haben – keine wirkliche Sorge zu machen. Einen Einzeiler würde ich heute nicht mehr nehmen; da gebe ich Ihnen Recht. Wir machen ja keine Herzdagnostik, wo man ein ganz schnelles CT braucht, sondern onkologische Diagnostik. Für eine onkologische Diagnostik reicht meiner Meinung nach ein 16-Zeiler aus.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): PET ist in dem Moment in den Fokus der Nicht-Diagnostiker, sprich: der Onkologen, Radiotherapeuten und Chirurgen, geraten, sobald Ruers verfügbar war, unabhängig von der Zeilenzahl, wie Sie es gerade erläutert haben. Das sehe ich auch so. Natürlich ist das neuere Modell schneller und vielleicht komfortabler. Aber da sehe ich auch keinen Grund, die Forderung zu hoch zu stellen. Im Gegenteil, und das ist

auch im Sinne dieser Studie überhaupt: Wir wollen keinen Vergleich zwischen noch besserem CT oder inzwischen vielleicht dem MRT; im Klinikum rechts der Isar machen wir bei der Leber nur noch MRT-Diagnostik. Es ist nicht der Punkt, dass wir die Qualität von einzelnen Verfahren überprüfen wollen, was noch besser ist als vielleicht das Gerät von vor fünf Jahren.

Deshalb: PET/CT, so wie es Herr Antoch erläutert hat, würde ich auf jeden Fall als ausreichend erachten.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Habe ich Sie falsch verstanden oder richtig: Sie machen gar kein PET/CT bei dieser Fragestellung, sondern immer Magnetresonanztomographie?

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Da haben Sie mich falsch verstanden.

(GKV-SV: Ich hatte es gehofft!)

Ich gehe auf den IQWiG-Bericht zurück. Da werden zum Beispiel Studien aus den letzten 10, 15 Jahren ausgewertet, wo die PET/CT besser ist als die CT in einem bestimmten Setting. Wenn ich heute mit einem Radiologen spreche, wird er immer sagen: Ich muss ein CT immer in einer Dreiphasentechnik machen, einmal arteriell und zweimal venös. Da bin ich mit dem CT natürlich besser oder bei der Leberdiagnostik eben auch mit dem MRT. Das heißt, auf den Vergleich der Güte oder der Sensitivität einzelner Verfahren sollten wir uns gar nicht einlassen, der führt auch gar nicht weiter. Leider sind viele der Daten, die bisher existierten, genau darauf ausgerichtet: Wie ist die Spezifität, wie ist die Sensitivität, wie ist die Genauigkeit dieser Verfahren? Aber das, denke ich, ist in den letzten 10, 15 Jahren recht gut ausgearbeitet worden.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich bin nicht hier, um Fragen zu stellen. Trotzdem muss ich das jetzt in Richtung von Herrn Scheidhauer tun; es ist vielleicht von allgemeinem Interesse. Wie weit geht eine Fortentwicklung des jetzigen PET/CT-Systems? Ich habe eine persönliche anekdotische Erfahrung mit unseren Kollegen in Groningen, die ein PET/CT bei einer schwierigen Fragestellung bei einer Mammakarzinompatientin mit einer HER2/neu-Komponente gemacht haben, wo sie die HER2/neu-Rezeptoren mitgemessen haben. Ich weiß nicht, wie das im Detail ging. Jedenfalls haben wir bei dieser Patientin, die immer HER2/neu-negativ war und verschiedene Tumorkomponenten in den verschiedenen Biopsien hatte, herausgefunden, dass der massive Progress, den sie hatte, HER2/neu-abhängig war. Wir konnten sie entsprechend mit Herceptin therapieren. Das hat mich darauf gebracht: Vielleicht geht es auch in Richtung CEA und anderer Rezeptoren oder Oberflächenstrukturen, dass wir, während wir eine solche Studie machen, zu erwarten haben, dass es rasche Weiterentwicklungen gibt.

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer dazu.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Das geht ein bisschen in die Richtung, die Herr Wiedenmann vorhin angesprochen hatte. Es gibt natürlich sehr viele hochspannende und hochinteressante Radiotracer, die im Einzelfall gezeigt haben, dass sie sehr wirksam sind. Aber da will ich Sie als Nuklearmediziner ein bisschen warnen. Eine Verfügbarmachung einer solchen Substanz benötigt wiederum drei, vier, fünf Jahre. Sie muss erst zugelassen werden, sie muss für sich erst einmal getestet werden, eben auf die soeben angesprochene Güte der Untersuchung bezüglich Sensitivität und Spezifität. Das Stichwort dazu ist: HER2/neu ist ein hochspezifischer Tracer. Es gibt auch andere, CEA oder andere molekulare Mechanismen; da sind auch wir an den Universitätskliniken dran. Aber zu dem Zeitpunkt, wo wir über PET/CT reden, ist es so, dass wir nur das relativ unspezifische, aber trotzdem sehr sensitive FDG verwenden. Ich glaube, in diesem Zusammenhang führt das nicht weiter. Aber das wird die Zukunft zeigen. Wir hoffen natürlich, dass es Daten geben wird.

Geschäftsführung: So weit zu den Qualitätsanforderungen an die Geräte.

Wir sind bei der letzten Frage angekommen, der Frage 7:

Welche weiteren, bisher nicht genannten Aspekte sind aus Ihrer Sicht bei der Konzeption und Durchführung einer Studie zu berücksichtigen?

Gibt es Rückmeldungen, gibt es Fragen dazu? – Der GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe zwei Fragen. Die eine ist, wenn Sie so wollen, eine Teilfrage. Die beiden Studien, PETCAM und die Ruers-Publikation, haben sich auf Lebermetastasen beschränkt. Sie sind bei der Entität kolorektal zwar sehr wichtig, aber die Lunge ist zumindest teilweise ein Punkt. Sollte man bei dem Versuch, eine Studie zu konzipieren, die lokale Operation von Metastasen versus Fernmetastasen, die nicht mehr operabel sind, berücksichtigen, worauf Frage 1 zielte, und soll man da ausschließlich auf die Lebermetastasen abheben oder nicht, und wie ist zu differenzieren?

Die zweite, etwas generellere Frage ist, dass genau von der bei der Frage 1 angesprochenen Situation nach meinem Verständnis eigentlich nicht nur Patienten betroffen sind, die bereits ein Rezidiv haben, sondern auch Patienten, die primär an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind. Das ist allerdings tatsächlich ein Problem, insofern unser Problem, weil der Beratungsantrag, auf dessen Grundlage wir arbeiten, das nicht umfasst. Er umfasst grundsätzlich nur Rezidivsituationen, nicht primäre Behandlungssituationen. Trotzdem kann man natürlich fragen: Wenn man schon eine solche Studie auflegt und wenn eine Ähnlichkeit von Patienten zu konstatieren wäre, die geklärt werden könnte in Bezug auf nicht rezidivierende Patienten versus Patienten, die noch in der Initialtherapie oder in der initialen Entscheidungsfindung zur Operation sind, sollte man es nicht zusammen untersuchen?

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Ich würde ganz gerne das Stichwort Panelauswertung, insbesondere Durchführbarkeit, wenn das damit auch adressiert ist, noch erwähnen. Das hat sich bei anderen Studien bewährt, zum Beispiel bei der Hodgkin-Studie. Das bezieht sich auch auf die Frage 6 nach der technischen Durchführbarkeit und Vergleichbarkeit. Die Strukturen sind da, dass die Bewertung einer PET/CT durch ein Panel ausgewertet werden könnte.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Ich habe in meinem Text geschrieben: Grundsätzlich sind es drei Dinge, die auch zahlenmäßig, wirklich relevant sind, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, lokale Manifestationen. Bei den lokalen kann man sich auf die Rezidive beschränken, bei Leber- und Lungenmetastasen sehe ich nicht, was grundsätzlich ein Unterschied zwischen einer primär metastasierten Situation und einer sekundär metastasierten Situation ist. Teilweise liegt der Unterschied auch natürlich in der guten oder schlechten Primärdiagnostik. Wenn einer nach einem halben Jahr Metastasen diagnostiziert bekommt, ist das – wenn man genau hinsieht, kann man es erkennen – primär schon da gewesen.

Die unterscheiden sich nicht grundsätzlich. Also würde ich sagen: Alle Metastasen muss man zusammen betrachten, mit welcher dieser angesprochenen Fragen auch immer. Die lokalen Rezidive gehen natürlich extra.

Geschäftsführung: Herr Buhr.

Herr Prof. Dr. Buhr (DGAV): Ich würde noch gerne die Peritonealkarzinose hineinnehmen. Denn die würde unter Umständen die Operation verhindern. Ich weiß nur nicht, wie hoch das Auflösungsvermögen für die Peritonealkarzinose ist.

Zur Frage „primär“: Da würde ich es nicht einsetzen. Denn der Tumor wird in der Regel operiert. Sonst gibt es einen Darmverschluss. Wenn er aber durchmetastasiert ist, brauchen

Sie kein PET/CT. Dann bekommt der Patient ein Stoma angelegt. Da würde ich es gar nicht einsetzen.

Geschäftsführung: Herr Wiedenmann.

Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Direkt zu dem zweiten Punkt von Herrn Buhr, auch zu dem, was vonseiten des GKV-SV angesprochen wurde. Rein akademisch betrachtet könnte es schon interessant sein, den Primärtumor als PET-positiv bzw. PET-negativ zu identifizieren. Wenn ich nachher ein Rezidiv habe, der Tumor primär schon negativ gewesen ist, werde ich nicht erwarten, dass er nachher, auch wenn er ein steigendes CEA hat, PET-positiv wird. Habe ich mich da klar ausgedrückt? – Die Biologie wird sich nicht ändern, Herr Scheidhauer.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Zum Primärtumor. Es ist so, dass sogar Adenome PET-positiv sind.

(Herr Prof. Dr. Wiedenmann (DGVS): Aber nicht alle!)

– Nein. Aber ich würde behaupten, jedes Karzinom ist PET-positiv. Insofern muss man die Versorgungsrealität sehen.

Damit zurück zu Ihrer Frage: Wenn man die Versorgungsrealität und die Konsequenzen sehen will, muss man die Lungenmetastasen einbeziehen, weil sie bei Rektumkarzinomen relevant sind. Bei der Peritonealkarzinose ist die Sensitivität zu gering. Da wird man nichts herausholen. Deshalb würde ich formulieren: Metastasierung/Fernmetastasierung.

Zur Primärdiagnostik. Wenn man wiederum die Realität sieht: Wir wissen nicht genau, wie es ist, aber man kann schon absehen: Für Patienten, bei denen die konventionelle Bildgebung ein nicht metastasiertes Karzinom erfasst hat, wird es wahrscheinlich nichts bringen. Es kommt noch eine Problematik hinzu, das sind die unspezifischen Lungenbefunde. Darüber gibt es eine Arbeit, die besagt, das kann man in der Regel vernachlässigen. Sie ist, glaube ich, 2011 publiziert. Es gibt aber die Realität – das wissen wir aus Studien –, dass wir wahrscheinlich die Lungenmetastasen übersehen. Es scheint so zu sein, aber das ist ein langes Thema.

In der Summe: Deshalb kann man darüber nachdenken, was man mit Patienten macht, bei denen die konventionelle Bildgebung bereits Fernmetastasen gezeigt hat. Das kann man überdenken. Aber wenn dies nicht der Fall ist, sollte man PET aus dem Spiel lassen.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Zur Peritonealkarzinose und zu den Lungenmetastasen. Sie können mich korrigieren, wenn ich etwas Falsches zu PET sage. Bei Peritonealkarzinose ist die Sensitivität tatsächlich zu gering. Die Erfahrung zeigt, wenn Sie im CT nichts sehen, sehen Sie auch nur selten etwas im PET, vielleicht ein bisschen mehr Anreicherung, diffus. Einfach gesagt: Der Radiologe oder Nuklearmediziner eiert doch nur herum, und das bringt relativ wenig. Deshalb: Wenn Sie einen klaren Befund im CT haben, den Sie auch im CT schon sehen, dann sehen Sie es auch im PET. Wenn Sie im CT nichts sehen, sehen Sie selten auch etwas im PET. Das heißt, das ist nicht unbedingt eine Indikation.

Das Problem mit den Lungenherden. Wir haben häufig das Problem im klinischen Alltag, dass ein Patient mit einem kolorektalen Karzinom zum Staging kommt. Es stellt sich die Frage nach dem Rezidiv. Dann sieht man kleine Lungenherde. Die sind meistens 2 mm bis 3 mm groß. Da weiß man nie: Sind das Metastasen, sind das Granulome, was ist das? Das Problem ist: Die sind alle so klein, dass sie unterhalb der Auflösung des PET liegen. Man muss sich das so vorstellen: Das PET wird nicht wie das CT in Atem-Anhalte-Phase gefahren, sondern das PET wird gefahren, während der Patient atmet. Eine PET-Position ist 15 cm bis 20 cm je nach Gerät und wird über einen Zeitraum von ein bis drei Minuten akquiriert. Drei Minuten kann kein onkologischer Patient seine Luft anhalten. Das heißt, er

atmet während des PET. Das heißt, wenn Sie nur einen kleinen Herd in der Lunge haben, atmet der mit; er verschiebt sich. Dadurch verschmiert die Mehranreicherung, die Sie möglicherweise haben. Das heißt, 2 mm, 3 mm oder 4 mm große Herde sehen Sie nicht; Sie können sie theoretisch detektieren, falls jemand zusätzlich im PET ein Atemrating macht, was aber zusätzlicher Zeit bedarf und in der Klinikroutine so nicht umsetzbar ist.

Das heißt, die pulmonalen Herde, insbesondere die kleinen, die im CT unklar sind, sind auch für die PET nicht wirklich gut. – Jetzt dürfen Sie mich korrigieren.

Geschäftsführung: Sie sind auch dran.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Ich muss nicht viel korrigieren. – Erst einmal kurz zur Peritonealkarzinose. Hier wäre ich sehr zurückhaltend. Es gibt keine guten Daten dazu. Herr Antoch hat das gut erläutert. Da können wir mit der PET nicht weiterkommen.

Was Herr Antoch gerade zur Lungendiagnostik gesagt hat, ist im Prinzip richtig. Man muss sich darauf beziehen, wo die PET zugelassen ist: bei der Abklärung von Lungenrundherden, das heißt bei größeren Herden.

Aber das spricht nicht automatisch gegen den Einsatz der PET/CT in der Primärsituation – das ist mein dritter Punkt –; denn eine PET/CT-Untersuchung beinhaltet ja immer, wenn man das State of the Art macht, dass man nicht nur ein CT durchführt, um ungefähr einen Herd, der „leuchtet“, der Lunge zuzuordnen, sondern man hat zusätzlich immer ein diagnostisches CT, immer die Kooperation Nuklearmedizin/Radiologie. Das ist kein Gegensatz dabei.

Meine Frage wäre in diesem Zusammenhang gerade an die Onkologen, Stichwort neoadjuvante Therapie: Wäre nicht eine gute Fragestellung ein PET/CT – nach den Standards von Radiologie und Nuklearmedizin auf dem diagnostischen Stand der Technik – nicht zur Beurteilung der Operierbarkeit des Primärtumors, sondern des Metastasenstatus? Wir hatten letzte Woche einen aktuellen Fall, und es gab eine Diskussion: Höhergradiger Tumor, neoadjuvante Therapie. Dann war der Vorschlag, ein PET/CT durchzuführen, meinerseits wurde diskutiert, und zwar in der Form: Die neoadjuvante Chemotherapie ist eine andere Chemotherapie, wenn es sich nur auf den Primärtumor bezieht, der in einem hohen Prozentsatz nicht metastasiert hat, auch wenn er ein T3-Tumor sein mag. Wenn ich andererseits zu diesem Zeitpunkt wüsste, dass ich eine Fernmetastasierung habe – die bei einem höhergradigen Tumor auch nicht ganz unwahrscheinlich ist –, würde eine Chemotherapie anders aussehen.

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Das ist alles spekulativ, muss man sagen. Das ist klinisch noch spekulativ, unabhängig von der PET-Diagnostik. Ich glaube, hier müssen wir uns auf die rezidivierenden kolorektalen Karzinome beziehen. Das wäre eine Primärsituation. Das PET als Monitoring des Therapie-Ansprechens ist ein spannendes Gebiet, ist aber hier weniger das Thema.

(Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Ich wollte das nur als
Kommentar einwerfen!)

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Es ist ein relativ wichtiger Punkt. Ich wollte nur klarstellen: Meine Aussage vorhin war nicht, PET/CT bei der Lunge macht keinen Sinn. Vielmehr war meine Aussage: Bei 2 mm, 3 mm großen Herden bringt die PET keinen zusätzlichen Gewinn. Aber natürlich macht es Sinn im Rahmen der Ganzkörperuntersuchung mit der Frage: Wo sind sonst noch Metastasen? Wenn ich einen 5 mm oder 10 mm großen Herd habe und den leuchten sehe, dann weiß ich: Das ist eine Metastase. Ich weiß es möglicherweise nicht, wenn ich reines CT habe. Das heißt, in der Indikation macht das Sinn, nur eben mit der

Differenzierung: Bei kleinsten pulmonalen Herden, die ich in der CT sehe und wo ich nicht weiß, was es ist, bringt uns das PET nicht weiter.

Geschäftsführung: Herr Hohenberger.

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Hohenberger (DGK): Wir haben natürlich einen Schwachpunkt in der Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms. Das sind die Lymphknotenmetastasen. Ob wir diesen mit einem regelhaften PET lösen, weiß ich nicht.

Geschäftsführung: Die DKG.

DKG: Wir hatten uns am Anfang über die Randomisierung unterhalten. Ich möchte auf den Durchführbarkeitsaspekt kommen. Wir haben dann gesagt: Jetzt sehen wir uns erst die Fragestellung an. Jetzt möchte ich auf diesen Punkt zurückkommen. Können Sie sich vorstellen, wie eine Erprobungsstudie aussehen könnte, dass sich tatsächlich Patienten randomisieren lassen und dass es Ärzte gibt, die auch so aufklären? Ich hatte am Anfang den Eindruck, dass Sie es in vielerlei Hinsicht für sehr sinnvoll erachten, die PET schon jetzt einzusetzen, obwohl wir den offiziellen empirischen Beweis aus randomisierten Studien nicht haben. Könnte es am Ende klappen, wenn wir eine randomisierte Studie durchführen würden? Es ist natürlich unser Wunsch, dass man das auf höchstem Evidenzniveau durchführt, damit man die höchste Ergebnissicherheit erreichen kann. Ich finde, es ist jetzt ganz wichtig, was Sie als Experten uns sagen können. Halten Sie es für machbar, das in einer zielführenden Studie durchzuführen?

Geschäftsführung: Herr Rödel.

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Ich sehe zwei Szenarien, wo das möglich sein könnte. Das eine ist der Patient mit einem CEA-Rezidiv und in der Primärdiagnostik, CT, Thorax/Abdomen, kein eindeutiger Hinweis. Dann randomisieren Sie. Die Patienten bekommen PET oder kein PET. Führt das PET dann zu einer früheren Detektion des Tumors mit der Konsequenz einer geringfügig erhöhten oder wie auch immer erhöhten Nullresektionsrate der dann aufgetretenen Rezidive?

Der andere Arm wäre: Ich warte zu, bis im normalen bildgebenden Verfahren der Tumor irgendwann auftaucht. Aus meiner Sicht gibt es überhaupt keinen Grund, anzunehmen, dass das eine Verfahren dem anderen für den Patienten überlegen ist. Da, glaube ich, kann der Patient einwilligen.

Das zweite Szenario ist: Ich habe mit der normalen Diagnostik Metastasen detektiert, zwei Lebermetastasen und eine Lungenmetastase, die theoretisch lokal angehbar sind, übrigens nicht nur durch die Chirurgie, sondern auch durch die Radiochirurgie. Dann randomisiere ich PET mit der Frage: Hat ein lokales Verfahren bei diesem Patienten Sinn, oder detektiere ich durch das PET multiple Metastasen und nehme Abstand von der lokalen kurativen Therapie?

Diese zwei Szenarien sehe ich als mögliche Randomisierungsgeschichten. Das war mein Anfangskommentar: Selbst wenn es wissenschaftlich nicht geklärt ist, glaube ich trotzdem, dass Patienten, wenn sie hören, es gibt PET, und das hat diese oder jene Möglichkeit, schwierig reagieren. Aber es gibt eigentlich keine Evidenz, die das eine dem anderen überlegen gestalten würde.

Geschäftsführung: Herr Antoch.

Herr Prof. Dr. Antoch (DRG): Ich gebe Ihnen da Recht. Viele lesen auch in der Zeitung oder im Internet und wissen Bescheid. Die sind extrem gut informiert über ihre Erkrankung und die Möglichkeiten, die es gibt. Insofern kann es sein, dass es schwierig wird, Patienten eine Randomisierung klarzumachen. Wenn man mit denen offen bespricht, dass es tatsächlich – es mag zwar in der „Bild“-Zeitung, im Internet oder wo auch immer stehen, dass das gut ist – noch keinen wissenschaftlichen Beweis gibt, dass es in diesem Fall besser ist und

dass es Nebenwirkungen mit der Methode geben kann, wie zum Beispiel falschpositive Befunde, die dazu führen können, dass ein Patient sinnlos operiert wird oder biopsiert wird oder was auch immer, ist es, glaube ich, möglich, das den Patienten so zu begründen, dass sie sich randomisieren lassen. Ich glaube, es ist entscheidend davon abhängig, wer diese Aufklärung für die Studie macht.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Dann muss man sehr individuell auswählen. In der Breite wird es schwierig. Ich persönlich hätte gewisse Probleme mit der eben skizzierten Fragestellung. Ich wäre den Patienten gegenüber vielleicht nicht so überzeugend. Da müsste ich sehr genau schauen, welche Frage gestellt ist und ob ich sie vertreten könnte. Deswegen wäre es mir lieber, dass wir von diesen sich in der Praxis als schwierig erweisenden Dingen weggehen und uns dem zuwenden, was wir auch schon skizziert haben. Da, glaube ich, ist die Evidenz nicht schlechter, nur weil es nicht randomisiert ist. Es gibt Fragestellungen, bei denen Randomisierung gar keinen Sinn macht, sondern da bekommt man die höchstmögliche Evidenz auch ohne sie. Mir persönlich wäre es lieber, wenn wir uns darauf fokussieren, nicht zu randomisieren. Ich persönlich mache die Aufklärung dann nicht. Aber es gibt viele, die ähnlich denken wie ich, die hinterher mit der Aufklärung befasst sind.

Geschäftsführung: Herr Rödel, wollten Sie noch etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Rödel (DEGRO): Die Frage war: Welches Szenario könnten wir uns denken, wo eine randomisierte Studie möglich ist? Das wären diese.

(DKG: Oder sollte man lieber nicht randomisieren? Das steckt dahinter! Ich bin da offen!)

Ich stimme Herrn Raab völlig zu: Wenn wir sagen, wir wollen keine randomisierte Studie, dann gibt es andere Fragestellungen, die wir auch sinnvoll angehen können.

(DKG: Das kann ein Grund sein, dass man nur schwer randomisieren kann und dass man einen anderen Weg findet!)

Geschäftsführung: Der DBR.

DBR: Ich habe an die Randomisierer die direkte Frage: Würden Sie sich selber randomisieren lassen?

(DKG: Wunderbar! Das ist die richtige Frage!)

Geschäftsführung: Herr Scheidhauer.

Herr Prof. Dr. Scheidhauer (DGN): Deshalb nochmals: Es muss ja eine, wie man heutzutage sagt, sexy Fragestellung sein. Zu randomisieren nach PET/CT – ja oder nein –, halte ich nicht für sinnvoll. Diese Entscheidung kann der Patient kaum treffen. Wichtiger wäre: Was mache ich mit der Information des PET/CT? Da könnte man zu einem späteren Zeitpunkt randomisieren. Aber die Gretchenfrage kann ich auch nicht beantworten.

Geschäftsführung: Der GKV-SV.

GKV-SV: Eine Randomisierung zwischen Therapieoptionen ist etwas ganz anderes: Alle bekommen das PET, und aufgrund des PET wird etwas entschieden, dann wird randomisiert. Das ist eine völlig andere Sache. Ich glaube, Herr Rödel hat das ganz anders dargestellt, meines Erachtens gut nachvollziehbar, nämlich die beiden Indikationen, mit denen Sie heute hier hineingegangen sind, in abstracto wiederholt. Natürlich ist eine Randomisierung kein Kinderspiel und keine Kleinigkeit, aber sie wird zumindest für möglich gehalten. An diesem Punkt, denke ich, sind wir.

Um es noch einmal klarzumachen: Es gibt bereits zwei randomisierte Studien mit Problemen. Daran sehen wir, dass es nicht einfach ist. Das gebe ich unumwunden zu. Trotzdem ist das nach 10 oder 20 Jahren PET gefordert, an den Stellen, wo es möglich ist, wo es auch

sinnvoll ist, wo es Erkenntnisse bringt. Das kann man festhalten. Das gilt nicht für alle Fragestellungen. Vielleicht sind noch nicht alle Fragestellungen so weit. Wir haben teilweise auch Dinge gehört, die wir gern wüssten. Aber wir sind noch nicht so weit, dass wir ein RCT machen können. Das können wir erst mit einer bestimmten Vorerkenntnis machen, die aber andererseits noch nicht – das ist die Stelle, die wir finden müssen – so weit ist, dass sie entschieden ist. Es kann nicht sein, dass wir es erst nicht wissen und es hinterher ohne eine gute Studie zu wissen meinen. Diesen Sprung wollen wir nach meinem Verständnis erleichtern, dass wir Stellen finden, wo wir wissen: Hier gibt es die Frage, und die können wir auch so beantworten. Wir adressieren nicht alle erdenklichen PET-Fragestellungen.

Unser Ausgangspunkt ist, um das noch einmal zu sagen, dass wir nach Fragestellungen suchen, die mit einer guten Studie zu beantworten sind, die auch relevant sind. Wir haben auch über Relevanz gesprochen. Dem wurde insoweit nicht widersprochen. Ob das tatsächlich funktioniert, lässt sich mit letzter Sicherheit nicht vorhersehen. Studien können auch scheitern. Das passiert, auch in anderen Bereichen. Aber wir suchen nach aussichtsreichen Feldern für Studien. Ich glaube, wir haben sie durchaus schon gefunden.

Geschäftsführung: Herr Raab.

Herr Prof. Dr. Raab (DGCH): Es ist nicht so, dass für jede Frage am Ende eine randomisierte Studie stehen muss oder kann. Es gibt Fragen, die sich mit randomisierten Studien schlichtweg nicht adressieren lassen, wo das die falsche Methode ist – die haben wir hier besprochen –, wo wir die höchstmögliche Evidenz anders bekommen als mit einer randomisierten Studie.

Der zweite Punkt, den Sie genannt haben – eine randomisierte Studie wird für möglich gehalten –, ist eine Verallgemeinerung. Ich habe hier noch keine Fragestellung gehört, für die ich persönlich eine randomisierte Studie für machbar halte. Vielleicht finden wir noch eine, aber bis jetzt habe ich noch keine gehört.

Geschäftsführung: Möchten Sie jenseits dieser sieben Fragen – die letzte ist schon sehr offen gestellt – noch etwas mitteilen? – Dann nehme ich die Gelegenheit wahr, mich zu bedanken. Es war eine spannende Veranstaltung, nicht immer ganz einfach, aber für mich sehr informativ. Ich denke, dass das der Arbeitsgruppe weitergeholfen hat. Vielen Dank.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 Abs. 1 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im jeweiligen Versorgungskontext durchzuführen.

C-1 Notwendigkeit der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

C-1.1 In der Krankenhausbehandlung

Die Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms erfolgt – insbesondere mit Blick auf die Frage der Operabilität von Fernmetastasen – in der Regel im stationären Bereich. Die herkömmliche Diagnostik, vor allem mittels Computer-Tomographie wird oft im Rahmen der ambulanten Betreuung der Patienten erbracht und kommt daher auch im vertragsärztlichen Sektor zur Anwendung. Die Ergänzung dieser Diagnostik, insbesondere durch die Verbindung zur PET/CT-Diagnostik ist ebenfalls ambulant erbringbar. Aus der Notwendigkeit der PET; PET/CT-Untersuchung alleine resultiert keine Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung. Eine Krankenhausbehandlung kann jedoch aufgrund anderer Umstände erforderlich sein. In diesen Fällen kann auch eine Durchführung der PET; PET/CT im Krankenhaus notwendig sein.

C-1.2 In der vertragsärztlichen Versorgung

Die Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms erfolgt – insbesondere mit Blick auf die Frage der Operabilität von Fernmetastasen – in der Regel im stationären Bereich. Die herkömmliche Diagnostik, vor allem mittels Computer-Tomographie wird oft im Rahmen der ambulanten Betreuung der Patienten erbracht und kommt daher auch im vertragsärztlichen Sektor zur Anwendung. Die Ergänzung dieser Diagnostik, insbesondere durch die Verbindung zur PET/CT-Diagnostik ist ebenfalls ambulant erbringbar.

C-2 Wirtschaftlichkeit der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in der Krankenhausbehandlung und der vertragsärztlichen Versorgung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der PET; PET/CT zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

D Würdigung der Stellungnahmen

Die Dokumentation und Auswertung der Stellungnahmeverfahren von 2014 und 2015 ist in einem gesonderten Dokument als Anlage zu dieser Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet, das an gleicher Stelle auf der Homepage des G-BA abrufbar ist.

D-1 Position DKG/PatV

Nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens 2014 und eingehender Prüfung und Befassung mit den ebenso umfänglichen wie differenzierten Stellungnahmen rückt der G-BA aufgrund begründeter Kritik der Fachwelt hinsichtlich der Notwendigkeit und Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie ab, da selbst der als Kompromiss zu wertende Entwurf der DKG und PatV mit Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns nicht angemessen erscheint.

Die im Stellungnahmeverfahren und in der Expertenanhörung genannten Ausführungen einschließlich der Gründe für die Ablehnung einer Erprobungsstudie sind als gerechtfertigt zu erachten und zu berücksichtigen. Insbesondere die Ablehnung aufgrund fehlender wissenschaftlicher Erforderlichkeit, ethischer Bedenken, mangelnder Durchführbarkeit, Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit werden nun vom G-BA vollumfänglich nachvollzogen.

Mehrere Stellungnehmer weisen darauf hin, dass der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET bereits auf Evidenzstufe IIa nachgewiesen wurde und auch Studien der Evidenzstufe Ib (RCT) existieren, die in Richtung Nutzen weisen. Der G-BA hatte sich in Kenntnis dieser Studienlage und aufgrund der damit verbundenen bestehenden Restunsicherheiten, die sich hauptsächlich aufgrund von Mängeln im Studiendesign ergaben, zunächst entschlossen, diese Evidenzlücke mit einer höherwertigen Erprobungsstudie zu schließen. Die von den Stellungnehmern aber nun angeführten Argumente zeigen auf, dass diese Evidenzlücke sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht schließen lassen wird, und das die vorhandene Evidenz als bestmögliche Evidenz zu werten ist.

Nachfolgend werden die Hauptkritikpunkte – auch unter Einbezug der am 25.09.2014 stattgefundenen, mündlichen Anhörung der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens – zusammengefasst. Insbesondere folgende Argumente wurden für den G-BA nachvollziehbar aufgeführt, die eine Erprobungsstudie für nicht sachgerecht einschätzen lassen:

- Bestrebungen der Fachwelt, eine derartige Studie europaweit zu initiieren, seien bereits gescheitert. Als Hauptgründe werden hier angeführt, dass diese wissenschaftliche Fragestellung von Klinikern und maßgeblichen Wissenschaftlern auf diesem Gebiet als bereits beantwortet gilt und daher eine Randomisierung in einen Studienarm ohne PET/PET-CT als ethisch nicht vertretbar eingestuft worden ist. Dass die Anwendung der PET-Diagnostik in zahlreichen internationalen und nationalen Leitlinien als Option empfohlen wird, erschwere die Akzeptanz einer derartigen Studie bei Kollegen aus dem Ausland. International wird die PET-Diagnostik seit Jahren in vielen Ländern bei beiden Teilindikationen eingesetzt und vergütet. So wird die PET; PET/CT neben zahlreichen anderen Indikationen auch zur Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom international angewandt. Selbst die US-amerikanischen Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) haben PET-Untersuchungen diagnoseübergreifend weitgehend im Leistungskatalog ihrer restriktiven staatlichen Gesundheitsversorgung berücksichtigt, wobei der PET-Einsatz beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom bereits 2005 leistungsrechtlich anerkannt worden ist.
- Aufgrund der engen Indikationsstellung im klinischen Kontext (PET-Einsatz, wenn Standarddiagnostik nicht ausreichend aussagekräftig, um weitere Behandlung effizient zu gestalten) würde die Studie, vor allem, wenn sie nur auf Deutschland begrenzt wäre, aufgrund der geringen Fallzahlen an mangelnder Rekrutierbarkeit scheitern. Die Stellungnehmer können aufgrund fehlender systematischer Erhebung die Fallzahlen nicht genau benennen aber schätzen mit großer Sicherheit ein, dass es sich dabei nur um wenige Patienten handelt. Und

diese wenigen Patienten würden in der überwiegenden Anzahl mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Randomisierung, die nach natürlich nur nach einem sachgerechten Aufklärungsgespräch stattfinden könne, nicht zustimmen. Hinzu komme der Aspekt, dass Patienten verständlicherweise eher an Therapieoptimierungsstudien interessiert sind, daher auch aufgrund von einer Vielzahl „konkurrierender“ Studien auf diesem Gebiet der Einschluss von Patienten in eine Diagnostikstudie weiter limitiert werden würde.

- Bei Untersuchung einer multimodalen Intervention zur diagnostisch-therapeutischen Einheit könne nur unter bestimmten Bedingungen spezifische PET-Effekte herausgearbeitet werden. Dies wäre z. B. der Fall, wenn alle anderen Maßnahmen, insbesondere die Therapien, bei allen Studienpatienten einheitlich durchgeführt würden, was in der Rezidivsituation und dem heterogenen Patientenkollektiv nicht zu gewährleisten sei. Eine zweite Möglichkeit wäre, eine Randomisierung über Stratifikationsmerkmale, die eine gleiche Verteilung von Patientenmerkmalen in beide Arme gewährleisten soll, durchzuführen. Dies wäre nicht unmöglich, stelle aber, auch in Bezug auf noch höher angelegte Rekrutierungszahlen, eine große Herausforderung dar. Eine derartige Randomisierung würde oft in Arzneimittelstudien erfolgen, erfordere dort in der Regel aber mehrere Tausend Patienten.

- Der in den Beschlussentwürfen vorgesehene Endpunkt Gesamtüberleben sei wissenschaftlich und klinisch abzulehnen, da dieser durch Diagnostik nicht direkt beeinflusst werden könne. Sachgerecht wäre die Festlegung von Therapiemanagementänderungen -basiert auf einer vernünftigen Diagnostik und operativen Indikationsstellung- als primären Endpunkt, was aber angesichts der bereits vorhandenen Evidenzlage die Aussagekraft stark limitieren und für eine abschließende Nutzenbewertung nicht die vom G-BA erwünschte Zusatzinformation liefern würde.

- Aus Sicht der Strahlenschutzkommission sei diese Methode über rechtfertigende Indikation lt. Röntgenverordnung abgedeckt und einsetzbar. Es sei nicht zu vertreten, eine Studie zu initiieren, die mehrere Jahre braucht, um die Indikationsstellung in diesem speziellen und schmalen klinischen Setting rechtfertigen zu können, und dadurch viele Jahre Patienten dieses Diagnostikum vorzuenthalten. Einer Randomisierung könne sie unter Berücksichtigung von Strahlenschutzaspekten nicht zustimmen, da diese vor einer Strahlenexposition individuelle klinische Fallkonstellationen nicht berücksichtige, die in diesem Setting aber das Entscheidende seien.

Aufgrund der 2014 schriftlich und mündlich vorgetragenen Stellungnahmen kommt der G-BA nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode in der hier adressierten Indikationsstellung durch Unterlagen der Evidenzstufe I zu belegen, unangemessen ist und führt die Nutzen-Schaden-Abwägung deshalb aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen durch. Studienergebnisse niedrigerer Evidenzstufen lagen bereits vor und waren Gegenstand der oben geschilderten Bewertung; die Verwendung dieser Unterlagen ist auch mit Blick auf die hierfür geltenden spezifischen Vorgaben des 2. Kap. § 13 Abs. 2 Satz 5 und 6 VerfO insbesondere mit Blick auf die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten, die mit einem Wirksamkeitsnachweis niedrigerer Aussagekraft einhergehen, vertretbar.

Basierend auf der Feststellung der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz und der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

Das Ergebnis des zweiten Stellungnahmeverfahrens (2015) untermauert den vorliegenden Beschluss und zeigt auf, dass die maßgeblichen Positionen aus dem ersten Stellungnahmeverfahren aufrechterhalten bzw. bestätigt werden und der vorliegende Beschluss diese vollumfänglich berücksichtigt. Insbesondere wird erneut klar herausgearbeitet, dass eine Studie der Evidenzklasse I prinzipiell wissenschaftlich interessant wäre, aber aus vielerlei Gründen weder praktikabel noch zielführend wäre, um die vorhandene Evidenzlücke zu schließen.

Daher wird die vorhandene Studienlage als bestmögliche Evidenz gemäß 2. Kap VerfO G-BA gewertet und das Belassen in der stationären bzw. das Einführen in die ambulante Versorgung beschlossen.

D-2 Position GKV-SV/KBV

Insgesamt wurden im **ersten Stellungnahmeverfahren 2014** Anmerkungen zu einer Vielzahl von Aspekten gemacht. Grundsätzlich ist eine erhebliche Heterogenität der Stellungnahmen zu der zur Stellungnahme vorgelegten Erprobungsplanung zu konstatieren. Dies gilt nicht nur für die Inhalte der schriftlichen Stellungnahmen, sondern darüber hinaus auch in der Gesamtschau mit den Inhalten der ergänzenden mündlichen Stellungnahmen entsprechend § 91 Abs. 9 SGB V. Der G-BA kann sich Stellungnahmeinhalte, die den Nutzen der Methode indikationsspezifisch bezogen auf den unmittelbaren Gegenstand der Stellungnahme oder auch darüber hinaus bereits für belegt halten, nicht zu Eigen machen.

Im Stellungnahmeverfahren 2014 wurde eine Reihe kritischer Fragen in Bezug auf die Durchführbarkeit und Zweckmäßigkeit der geplanten Erprobungsstudie aufgeworfen. Es wurden sehr unterschiedliche Aussagen in Bezug auf den genauen Zweck bzw. die spezifischen Patientengruppen, für die die PET; PET/CT beim Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms in Frage komme, vorgetragen. Eine wesentliche Unsicherheit besteht insbesondere betreffend der Frage in welchen Fällen die PET; PET/CT eingesetzt werden sollen bzw. für welche Gruppe oder Gruppen von Patientinnen und Patienten die PET; PET/CT einen möglichen Nutzen besitzen kann. Hier reichen die Einschätzungen der Stellungnehmenden von Äußerungen, es handele sich um eine häufige Standarduntersuchung, über Abschätzungen, die PET; PET/CT sei in rund 10-15 % der Fälle sinnvoll, bis hin zu Einschätzungen, es handele sich um Sonderfälle (insbesondere dann, wenn CT-Ergebnisse z. B. nicht hinreichend auswertbare Ergebnisse liefern). Die Nachvollziehbarkeit dieser Einschätzung ist hier nur wenig gegeben, was auch darauf zurückzuführen ist, dass insgesamt die Entscheidungsfindung, welche Patientinnen und Patienten einen Nutzen von dem geplanten chirurgischen Eingriff erwarten können, sehr unsicher ist. Unter anderem wurde eingeschätzt, dass sehr große Studien erforderlich sein könnten, um den Nutzen der PET; PET/CT nachzuweisen. Dies könne, obschon wissenschaftlich von Bedeutung, möglicherweise im Rahmen einer Studie nicht geleistet werden. Der G-BA berücksichtigt dies, indem er die Frage, ob Gruppen von Patientinnen und Patienten konkretisiert werden können, für die die Anwendung einer PET; PET/CT aussichtsreich erscheint, zunächst in einer Vorstudie klärt. Daraus resultiert insbesondere die Möglichkeit, im Weiteren die Hauptstudie mit begrenztem Aufwand zu realisieren.

Im Stellungnahmeverfahren und in den bereits in der Vorbereitung durch G-BA-Gremien geführten Expertengesprächen wurden Bemühungen unternommen, die Patientengruppen und den genauen Einsatzmodus und Einsatzzweck der Methode zu beschreiben. Eine Konsistenz der Ansätze untereinander und gegenüber der verfügbaren Studienlage konnte jedoch nicht befriedigend hergestellt werden. Es ist jedoch deutlich geworden, dass eine Erprobung insbesondere zur generellen Fragestellung der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik sinnvoll erscheint, sodass deren Erprobung durch den G-BA weiterhin angestrebt wird. Den Stellungnahmen ist hier insofern Rechnung getragen worden, als dass aktuell keine zweite Erprobungs-Richtlinie zur Rezidiverkennung mehr geplant ist. Diese weitere Anwendungsmodalität der PET; PET; PET/CT im Rahmen des kolorektalen Rezidivs wurde durch die Stellungnehmenden als problematischer eingeschätzt als die präoperative Ausbreitungsdiagnostik. Dies war durch den G-BA ausweislich der Ausführungen in Tragenden Gründen zu den ebenfalls in das Stellungnahmeverfahren gegebenen Beschlussentwürfen bereits formuliert worden. In Bezug auf diese Fragestellung zur Rezidiverkennung mit oder ggf. auch ohne persistierende CEA-Erhöhung ist der bereits erreichte Erkenntnisstand als wesentlich weniger entwickelt zu bewerten, als in Bezug auf die präoperative Diagnostik. Die Schließung der „Erkenntnislücke“ ist demzufolge als problematischer einzuschätzen. Zudem wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vereinzelt weitere Anwendungsmodalitäten der PET; PET/CT im Kontext des kolorektalen Rezidives benannt. In Bezug auf diese kann der G-BA jedoch weder das

Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative noch das Potenzial zur Durchführung einer Studie erkennen. Sowohl bezogen auf die Rezidiverkennung (mit oder ohne CEA-Erhö-
hung) als auch auf weitere hypothetische Anwendungsmodalität der PET; PET/CT im Kontext
des kolorektalen Rezidivs ist gegenwärtig keine grundsätzliche Verneinung oder Bestätigung
eines Potenzials dieser Anwendungsmodalitäten formuliert. Es ist vielmehr davon auszuge-
hen, dass diese zukünftig in vergleichbarer Weise zu den anderen, bisher nicht beratenen
Indikationen bzw. Anwendungsfeldern der PET; PET/CT zu betrachten sind.

Wie über die diagnostische Genauigkeit und die therapeutischen Konsequenzen für Patientin-
nen und Patienten relevante Zielgrößen durch die PET; PET/CT bereits verbessert werden
könnten, ist noch nicht hinreichend klar. Es kann auch nicht erwartet werden, dass dies alleine
auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zu leisten sein wird. Diese Lücke gilt es mittels
der Vorstudie im Rahmen der Erprobung zunächst zu schließen. Damit wird den Bedenken
der Stellungnehmenden umfänglich Rechnung getragen, insbesondere indem auch einige
Charakteristika der durchzuführenden Hauptstudie erst nach Ergebnissen der Vorstudie ab-
schließend festzulegen sein werden.

Die Kritik in Bezug auf als überlang bewertete Beratungszeiträume, die im Stellung-nahmever-
fahren 2014 erneut verschiedentlich geäußert wurde, ist im Hinblick auf daraus abzuleitende
Konsequenzen zu betrachten. Dies können naturgemäß nur im Hinblick auf Handlungsmög-
lichkeiten des G-BA in jeweils aktueller Betrachtung gezogen werden. Eine unmittelbare Ent-
scheidung ist schon auf gesetzlicher Grundlage gegenwärtig nicht möglich, da (i) insbesondere
ein Einschluss nach § 135 SGB V wie dargelegt offenkundig am vorliegenden Erkenntnisstand
(fehlender Nutzenbeleg) scheitert, und (ii) ein Ausschluss bei vorliegendem Potenzial erst
dann möglich ist, wenn dieses im Hinblick auf dessen Bestätigung oder Nicht-Bestätigung un-
tersucht wurde – dies ist vom Gesetzgeber auch so intendiert worden.

Aufgrund der Komplexität des grundsätzlich gegebenen Rahmens der Erprobungsregelung ist
es gegenwärtig auch nicht möglich, eine größere Zahl von Erprobungs-Richtlinien zur PET;
PET/CT gleichzeitig zu beraten. Auch muss berücksichtigt werden, dass eine Reihe von Ver-
fahrensschritten zur Erprobung bisher noch in keinem Fall umgesetzt werden konnten. Es ist
auch nicht von einer entscheidenden Dringlichkeit eines sehr zeitnahen Abschlusses der Nut-
zenbewertung der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom (oder generell bei anderen An-
wendungsfeldern der PET; PET/CT) auszugehen. Diese Dringlichkeit läge ggf. z. B. dann vor,
wenn bei einem belegten Nutzen, Nutzen von einer Notwendigkeit der Verfügbarkeit von die
Methode umsetzenden Leistungen auszugehen wäre, die bisher nicht bestünde. Dies ist hier
nicht der Fall, insbesondere da, neben einem ausstehenden Nutzenbeleg und trotz dessen
Fehlens die PET; PET/CT bereits vielfach eingesetzt wird. Davon ist auch bei Anwendungen
bei kolorektalem Karzinom im bestimmten Maße auszugehen (wenn auch die aktuelle deut-
sche S3-Leitlinie hier nur eine vorsichtige „Kann“-Empfehlung ausspricht). Zusätzlich wurde
die PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom auch in den Leistungs-umfang der ambulanten,
spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) aufgenommen. Dies wurde auch von einigen Stel-
lungnehmenden thematisiert. Die Schlussfolgerung, dass dies einen Nutzenbeleg impliziere,
beruht jedoch auf einem Missverständnis: Die Aufnahme in die ASV setzt dies, ebenso wie die
Verfügbarkeit von Leistungen im Krankenhaus im Allgemeinen, nicht notwendig voraus. Von
einem Versorgungsdefizit ist angesichts der erheblichen Zahl an PET/(CT)-Zentren und Lei-
stungsmengen nicht auszugehen.

Vereinzelte Äußerungen von Stellungnehmenden, die Deutschland hier etwa als „Entwick-
lungsland“ kennzeichnen sind nicht nachvollziehbar. Andere vereinzelte Äußerungen, nach
denen die Erprobung nicht mehr möglich ist, sofern die Leistung bereits als weit verbreitet bzw.
als „Standard“ anzusehen sind, sind zum einen hierzu widersprüchlich. Zum anderen kann aus
der bereits erfolgenden Anwendung einer Methode auch nicht geschlossen werden, dass eine
Erprobung bzw. eine aussagesichere Studie nicht (mehr) möglich sei. Dies würde insofern
auch einen nicht auflösbaren Widerspruch zu den gesetzlichen Rahmenbedingungen der Nut-
zenbewertung durch den G-BA implizieren. Wenn die Einführung der Methode gemäß des

sogenannten „Verbotsvorbehaltes“ auch ohne Nutzenbewertung erfolgt, so muss die Nutzenbewertung im Nachgang möglich sein, besonders auch dann, wenn diese Bewertung ohne Erprobung nicht abgeschlossen werden kann.

Aufgrund der dargestellten Sachverhalte wurden, in Aufnahme einer Reihe von Problematiken, so umfangreiche Änderungen der Erprobungs-Richtlinie erforderlich, dass anschließend ein **erneutes Stellungnahmeverfahren 2015** angezeigt war. In diesem wurde eine Reihe von Aspekten aus dem ersten Stellungnahmeverfahren nochmals thematisiert. Die wesentliche Veränderung war nunmehr die Konzeption einer Vor- und einer Hauptstudie zur Frage des Einsatzes der PET/CT bei Vorliegen eines Rezidivs und damit Gegenstand des erneuten Stellungnahmeverfahrens. Insbesondere zu diesem geplanten Vorgehen wird in den Stellungnahmen deutlich, dass eine solche Vorstudie für sinnvoll und durchführbar gehalten wird, auch wenn einige Stellungnehmer hierzu ihre Skepsis geäußert haben. Es wurden zusätzlich Vorschläge zu Aspekten der Vorstudie skizziert, die sich im Rahmen der Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie umsetzen lassen (z. B. zur Entscheidungsfindung durch Tumorboards, ob PET/CT-Untersuchungen in bestimmten Fällen sinnvoll sind) und somit keiner Richtlinienänderung bedürfen. Damit ist ein wesentliches Ziel der Veränderung in der Studienplanung aufgrund des ersten Stellungnahmeverfahrens 2014 erreicht worden - insofern die Vorstudie ja dazu dient, Probleme bzw. Unsicherheiten der ggf. durchzuführenden Hauptstudie vorab beurteilen zu können. Nachvollziehbare Gründe, die gegen die Durchführung der Erprobung nach vorliegender Richtlinie sprechen, können nicht geltend gemacht werden. Zum Teil beruhten sie möglicherweise auch auf Missverständnissen (z. B. die Annahme, dass die (Gesamt-)Mortalität zwingend als primäre Zielgröße der Studie gefordert sei – was nicht der Fall ist). Schließlich wurde eine wesentliche Änderung der Richtlinie aufgrund von Stellungnahmeäußerungen vorgenommen. Es ist nicht mehr zwingend nur die chirurgische Resektion als Lokalthherapie von Metastasen im Rahmen der Studie bestimmt. Ergänzend können auch andere lokaltherapeutische (z. B. ablative) Verfahren zu Anwendung kommen. Die Richtlinie wird wie folgt geändert: In § 4 Absatz 3 wird Satz 2 wie folgt geändert: „Zur Lokalthherapie von Fernmetastasen soll im Rahmen der Studie primär deren Resektion vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokaltherapeutischer Verfahren kann jedoch ebenfalls vorgesehen werden.“).

E Gesamtbewertung

E-1 PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 137c Abs. SGB V

E-1.1 Position DKG/PatV

Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit und Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beruht im Wesentlichen auf dem IQWiG-Bericht zur PET beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (KRK) von 2012, der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom und der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013, der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 und den eingegangenen Stellungnahmen im gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren nach § 92 SGB V im G-BA. Demzufolge ist der Nutzen hinsichtlich höherer Testgüte der PET; PET/CT gegenüber konventioneller Diagnostik beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom anhand von 5 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 zusätzlich identifizierten Primärstudien auf Evidenzstufe IIa gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO nachgewiesen. Es verbleibt hingegen eine Restunsicherheit, insbesondere ob ein hinreichender patientenrelevanter Nutzen insbesondere hinsichtlich der Einsparung invasiver Maßnahmen bzw. überflüssiger Laparotomien im Rahmen präoperativer Ausbreitungsdiagnostik von Metastasen vorhanden ist. Dazu liegen deutliche Hinweise auf Grundlage zweier RCT vor (Evidenzstufe I), welche aber wegen möglicher Verzerrungen Ergebnisunsicherheiten zeigen.

Aufgrund der 2014 und 2015 schriftlich und mündlich vorgetragenen Stellungnahmen kommt der G-BA nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode in der hier adressierten Indikationsstellung durch Unterlagen der Evidenzstufe I zu belegen, unangemessen ist und führt die Nutzen-Schaden-Abwägung deshalb aufgrund der genannten Evidenz durch. Basierend auf der Feststellung der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz, der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien und der Vertretbarkeit der Akzeptanz von Ergebnisunsicherheiten in Studien der Evidenzklasse I kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

E-1.2 Position GKV-SV/KBV

Auf der Grundlage der Ergebnisse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum aktuellen medizinischen Wissensstand zur PET; PET/CT und ergänzend auf der Grundlage der weiteren Beratungen kommt der G-BA zu der Bewertung, dass der Nutzen der PET; PET/CT bei rezidivierendem kolorektalen Karzinom nicht belegt ist, die Methode jedoch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bzw. das Potenzial zur Erprobung aufweist.

Der G-BA kann bei Methoden, bei denen der Nutzen (noch) nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 die Aussetzung des Bewertungsverfahrens beschließen, bis entsprechende Ergebnisse laufender Studien vorliegen. Auf Grundlage der bisherigen Beratungen sind dem G-BA allerdings keine relevanten laufenden Studien hinreichend sicheren Erkenntnisniveaus bekannt, was den Beschluss einer Erprobungs-Richtlinie nach § 137c SGB V und 2. Kap. § 14 Abs. 2 S. 2 VerfO erforderlich macht.

E-2 PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

E-2.1 Position DKG/PatV

Die Gesamtbewertung für die vertragsärztliche Versorgung entspricht der Gesamtbewertung für die Krankenhausbehandlung unter Beachtung der Ausführung zur sektorspezifischen Notwendigkeit.

E-2.2 Position GKV-SV/KBV

Die Gesamtbewertung für die vertragsärztliche Versorgung entspricht der Gesamtbewertung für die Krankenhausbehandlung unter Beachtung der Ausführung zur sektorspezifischen Notwendigkeit.

E-3 Erprobung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

E-3.1 Position DKG/PatV

Der Nutzen hinsichtlich höherer Testgüte der PET; PET/CT gegenüber konventioneller Diagnostik beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom ist anhand von 5 eingeschlossenen Evidenzsynthesen und 13 zusätzlich identifizierten Primärstudien auf Evidenzstufe IIa gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO nachgewiesen. Ferner liegen deutliche Hinweise auf Grundlage zweier RCT vor (Evidenzstufe I), welche aber wegen möglicher Verzerrungen Ergebnisunsicherheiten zeigen.

Der G-BA kommt nun zu dem Ergebnis, dass die Forderung, den Nutzen dieser Methode in der hier adressierten Indikationsstellung durch Unterlagen der Evidenzstufe I zu belegen, unangemessen und nicht erreichbar ist und lehnt daher die Initiierung einer Erprobungsrichtlinie gemäß §137e SGB V ab. Basierend auf der Feststellung der Unangemessenheit der Forderung höherwertiger Evidenz, der Vertretbarkeit einer Absenkung des Evidenzniveaus auf das der vorliegenden Studien und der Vertretbarkeit der Akzeptanz von Ergebnisunsicherheiten in Studien der Evidenzklasse I kommt der G-BA nach Auswertung derselben nun zu dem Ergebnis, dass die Methode als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird.

E-3.2 Position GKV-SV/KBV

Der G-BA sieht das Potenzial der PET; PET/CT zur Therapieentscheidung bei Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden kolorektalen Karzinom insbesondere darin, dass eine PET; PET/CT ggf. erforderlich sein könnte, um über die Durchführung und wesentliche Modalitäten einer Metastasenresektion zu entscheiden, wenn diese aufgrund vorausgehender Diagnostik grundsätzlich möglich erscheint. Dies basiert, gestützt durch vorliegende Ergebnisse aus Studien zu solchen Eingriffen, auf der Erwartung, dass hiermit erhebliche Gewinne an Lebenszeit möglich sind.

Unter dieser Erwartung kamen bereits international durchgeführte randomisierte Studien zu dem Ergebnis, dass nur eine geringe Zahl von Therapieänderungen und entsprechend keine besseren Resultate für Patientinnen und Patienten verzeichnet wurden. Ein Nutzenbeleg kann gegenwärtig mit diesen Ergebnissen nicht erbracht werden. Ob das Potenzial der PET/CT, durch bessere Therapieentscheidungen zu besseren Ergebnissen zu kommen, damit ausgeschöpft werden kann, ist gegenwärtig unklar. Daher ist eine Erprobungsstudie gemäß der Erprobungs-Richtlinie durchzuführen.

Entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 4. VerfO und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Stellungnahmeverfahren, kann eine zur Nutzenbewertung geeignete Studie auf der Grundlage der formulierten Eckpunkte geplant und durchgeführt werden. Diese Studie ist erforderlich, um

die notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zu gewinnen.