



zu Beschlussentwürfen

zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung (gemäß § 135 Abs. 1 SGB V) und der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
(gemäß § 137c Abs. 1 SGB V)
sowie zu Richtlinien auf Erprobung (gemäß § 137e SGB V)

**Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolo-
rektalen Karzinom**

Inhaltsverzeichnis

A	Stellungnahmeverfahren von 2014	1
A-1	Erläuterungen	1
A-1.1	Festlegung der stellungnahmeberechtigten Organisationen	1
A-1.2	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	1
A-2	Eckdaten des Stellungnahmeverfahrens	2
A-3	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 2014.....	4
A-3.1	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der KHMe-RL	4
A-3.1.1	Position DKG/PatV.....	4
A-3.1.2	Position GKV-SV/KBV.....	17
A-3.2	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL	28
A-3.2.1	Position DKG/PatV.....	28
A-3.2.2	Position GKV-SV/KBV.....	41
A-3.3	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Erp-RL: Ausbreitungsdiagnostik.....	52
A-3.3.1	Position DKG/PatV.....	52
A-3.3.2	Position GKV-SV/KBV.....	66
A-3.4	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Erp-RL: Rezidiverkennung.....	86
A-3.4.1	Position DKG/PatV.....	86
A-3.4.2	Position GKV-SV/KBV.....	99
A-4	Stellungnahmen	119
A-4.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	119
A-4.1.1	Änderung der KHMe-RL und der MVV-RL	119
A-4.1.2	Erp-RL – Ausbreitungsdiagnostik	126
A-4.1.3	Erp-RL – Rezidiverkennung	160
A-4.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	182
A-4.2.1	Position DKG/PatV.....	182
A-4.2.2	Position GKV-SV/KBV.....	182
A-5	Würdigung der Stellungnahmen von 2014.....	182
A-5.1	Position DKG/PatV	182
A-5.2	Position GKV-SV/KBV	184
B	Stellungnahmeverfahren von 2015	187
B-1	Erläuterungen	187
B-1.1	Festlegung der stellungnahmeberechtigten Organisationen	187
B-1.2	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	187

B-2	Eckdaten des Stellungnahmeverfahrens	188
B-3	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 2015	191
B-3.1	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der KHMe-RL (Position GKV-SV/KBV)	191
B-3.2	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL (Position GKV-SV/KBV)	198
B-3.3	Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Erp-RL (Position GKV- SV/KBV)	205
B-3.4	Unterlagen zur Information der Stellungnehmer (Position DKG/PatV).....	227
B-4	Stellungnahmen	253
B-4.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	253
B-4.2	Mündliche Stellungnahmen.....	271
B-4.2.1	Offenlegung von Interessenkonflikten	271
B-4.2.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	273
B-5	Würdigung der Stellungnahmen von 2015	296
B-5.1	Position DKG/PatV	296
B-5.2	Position GKV-SV/KBV	296
C	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sowie Wortprotokolle der Anhörungen von 2014 und 2015	297
C-1	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen von 2014.....	297
C-2	Wortprotokoll mündliches Stellungnahmeverfahren 2014.....	348
C-3	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen von 2015.....	378
C-4	Wortprotokoll mündliches Stellungnahmeverfahren 2015.....	412

A Stellungnahmeverfahren von 2014

A-1 Erläuterungen

A-1.1 Festlegung der stellungnahmeberechtigten Organisationen

Die Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, wurden soweit notwendig durch den UA MB in seiner Sitzung am 27. März 2014 konkretisiert:

- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel A-2 genannten Fachgesellschaften,
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.

Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu ergänzen, Gebrauch (siehe Kapitel A-2).

A-1.2 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

A-2 Eckdaten des Stellungnahmeverfahrens

Die Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme (SN) gegeben wurde, die zugehörigen Beschlussdaten des Unterausschusses Methodenbewertung (UA MB), Angaben zur Stellungnahmefrist sowie Informationen zur Anhörung sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Unterlagen versandt	Fristende	Eingang der SN	Verzicht auf Anhörung	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	27.03.2014	17.04.2014	30.05.2014	23.05.2014	x	
Strahlenschutzkommission (SSK)	27.03.2014	17.04.2014	30.05.2014	02.06.2014 (verfristet)		
Einschlägige Fachgesellschaften						
AWMF	27.03.2014	17.04.2014	30.05.2014			
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)						
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. FG						
Dt. Ges. für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)				26.05.2014		
Dt. Ges. für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT)						
Dt. Ges. für Chirurgie e.V. (DGCH)						
Dt. Ges. für Endoskopie und Bildgeb. Verfahren (DGE-BV)						
Dt. Ges. für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft. (DGG)						
Dt. Ges. für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						
Dt. Ges. für Innere Medizin e.V. (DGIM)						
Dt. Ges. für Koloproktologie (DGK)						
Dt. Ges. für Medizinische Physik (DGMP)						
Dt. Ges. für Medizinrecht (DGMR)						
Dt. Ges. für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)						
Dt. Ges. für Nuklearmedizin e.V. (DGN)				28.05.2014		
Dt. Ges. für Radioonkologie e.V. (DEGRO)						
Dt. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. (DGVS)						
Dt. Krebsgesellschaft (DKG)				27.05.2014		
Dt. Röntgengesellschaft (DRG)						

Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Unterlagen versandt	Fristende	Eingang der SN	Verzicht auf Anhörung	Bemerkungen
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)						
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)						
zusätzlich von AWMF als einschlägig ausgewählt: Dt. Ges. für Medizinische Informatik, Biometrie u. Epidemiologie e.V. (GMDS)	27.03.2014	17.04.2014	30.05.2014			
non-AWMF (UA MB: keine ausgewählt)						
maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller						
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	27.03.2014	17.04.2014	30.05.2014	Verzicht auf Abgabe einer Stellungnahme		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)						
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.						
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)						
Europ. Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)						
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)						
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)				Verzicht auf Abgabe einer Stellungnahme		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)						
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)						
Zentralverband Elektrotech.- und Elektroindustrie (ZVEI)						
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)				Verzicht auf Abgabe einer Stellungnahme		
Betroffene Medizinproduktehersteller						
Siemens AG Deutschland	27.03.2014	17.04.2014	30.05.2014			
Philips GmbH Deutschland						
GE Germany						

A-3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 2014

A-3.1 Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der KHMe-RL

A-3.1.1 Position DKG/PatV

Position DKG / PatV



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beschlussentwurf

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

- zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei
bestätigtem Rezidiv
- mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer
oder negativer konventioneller Diagnostik

Vom TT. Monat 201J

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 201J beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses 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]), wie folgt zu ändern:

- In der Anlage II Abschnitt B. „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ wird unter Nummer Y) „Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)“ folgende neue Nummer Z) [eingefügt/angefügt]:
 - Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
 - zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv
 - mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik

Beschluss gültig bis: 31.12.2020"

- Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz von Positronenemissionstomographen oder Kombinationsgeräten aus Positronenemissionstomographen und Computertomographen.
- Die Änderung der Richtlinie tritt einen Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

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

- zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv
- mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik

Vom **11. November 2014**

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)	3
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	4
2.3	Bewertung des Potenzials.....	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Verfahrensablauf	9
6.	Fazit	9

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, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode 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 wegen der Maßgeblichkeit eines Medizinproduktes für die Methode anzuwenden ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens 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 19.12.2006 gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG am 28.08.2012 vorgelegt.¹ 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 Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl der Indikationen wurden die Beratungen zur Bewertung der PET; PET/CT fortgesetzt; im Übrigen wurden mit selbigem Beschluss die Beratungen zu allen anderen der 13 Indikationen ruhend gestellt. Auf dieser Grundlage hat der G-BA die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ (KRK) ausgewählt und eine diesbezügliche Beratung weitergeführt.

2.1 Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

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 malignom-spezifisch; vielmehr können sich auch andere Prozesse mit erhöhtem Glukoseumsatz wie z. B. Infektionen dahinter verbergen. Aktuell werden meist kombinierte PET/CT-Geräte verwendet, die

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

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

Im IQWiG-Bericht¹ wird ausgeführt, dass Darmkrebs bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung ist, 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. Demnach treten 80% der Rezidive 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.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Als Grundlage für die Methodenbewertung und erste Einschätzung über eine mögliche Erprobung liegen ein IQWiG-Bericht aus dem Jahre 2012,¹ eine S-3-Leitlinie³ und eine Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴ aus dem Jahre 2013 sowie eine Expertenanhörung vom 15.08.2013 mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit, Potenzialabschätzung und daraus resultierender Erprobung durch den G-BA vor. Diese Evidenzsynthesen werden zudem durch ein noch aktuelleres systematisches Review von Lu et al. 2013⁵ zur Rezidiverkennung des kolorektalen Karzinoms mittels PET; PET/CT bei CEA-Anstieg ergänzt, welches erst nach dem Suchzeitraum der vorgenannten Evidenzsynthesen erschienen ist. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sind den Ausführungen zur S3-Leitlinie angefügt.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen¹ kommt 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 nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich diese höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. 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 Sen-

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: 021-007QL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

⁵ 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

sitivität 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 sie 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,⁶ 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 Studie untersuchte als multizentrische randomisierte Studie ebenfalls diese Fragestellung, ist allerdings bis dato nur als Abstract erhältlich.⁷ 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.). Die Leitlinie weist ferner daraufhin, dass der Endpunkt „Änderung im Patientenmanagement“ im Gegensatz zu „Verringerung überflüssiger Operationen“ nicht als patientenrelevant gilt.

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 Studie⁸ 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 RO-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

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

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-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie dafür einzusetzen sind (S. 184). Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{9,10} 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 in zukünftiger Forschung bzw. einer Erprobungsstudie gezielt geklärt werden können.

Die hochaktuelle Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network⁴ vom November 2013 kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die vorgenannte 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/innen 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 und/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 (Carcinoembryonales Antigen) 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

Die Sachverständigenanhörung am 15.08.2013 bestätigt zunächst 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 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

⁹ 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.

¹⁰ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2003, 125(4): p. 1235-45.

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 § 11 VerFO) beim rezidivierenden KRK für machbar und wissenschaftlich erforderlich gehalten – zumal bereits RCT, obgleich ergebnisunsichere, dazu durchgeführt worden seien.

Zudem wird 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 wird allerdings – wie in der S3- und NCCN-Leitlinie zuvor dargestellt – ebenfalls nicht empfohlen.

Darüber hinaus erbringt die Expertenanhörung verschiedene Hinweise und Aspekte zur konkreten Ausgestaltung der Erprobungsstudie hinsichtlich Präzisierung von Teilfragestellungen, Design, Population, Intervention, Kontrollen und Outcomes, so dass die Planbarkeit einer Erprobungsstudie gegeben ist, deren Eckpunkte in der nachfolgenden Erprobungsrichtlinie unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Anhörungsergebnisse Niederschlag findet.

Zusammenfassend kann 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.

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

Hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit bleibt festzuhalten, dass die Erkennung von ggf. 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,¹¹ 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 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

¹¹ 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.

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} Welche konkrete Verbesserung in der Patientenversorgung genau davon erwartet werden kann, bedarf noch weiterer Untersuchung.

Im Ergebnis lässt sich festhalten, dass weiterführende diagnostische Möglichkeiten zur Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig sind. Welchen Stellenwert PET; PET/CT-Untersuchungen hierbei besitzen, unterliegt bislang noch Unsicherheiten.

2.3 Bewertung des Potenzials

Aufgrund günstiger Ergebnisse zur Testgüte und von Ergebnissen bereits zwei durchgeführter randomisierter Studien besteht die Möglichkeit, 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- und/oder Lungenmetastasen gegenüber einer systemischen Therapie. Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom noch nicht hinreichend belegt, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aber gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerFO gegeben. Dies bezieht sich auf die Diagnostik bei bestätigtem Rezidiv. Demgegenüber wird von der PET-Diagnostik in der Routine-Versorgung bei asymptomatischen Patienten Abstand genommen. Dazu liegen zwei weitere RCT mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Eine der RCT ist wegen technischer Neuerungen vorzeitig abgebrochen worden. Bei der Subgruppe von Patienten/innen mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei unklarer oder negativer konventioneller Bildgebung kommt die Anwendung der PET-Diagnostik hingegen durchaus in Betracht,^{3,4} da der CEA-Anstieg einen starken Prädiktor für Rezidive darstellt, der weiterer Abklärung bedarf. Somit ist auch bei KRK mit Verdacht auf Rezidiv der Nutzen noch nicht hinreichend belegt, das Potenzial einer Behandlungsalternative aber vorhanden.

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. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies der Fall ist, da insbesondere randomisierte kontrollierte Studien im Rahmen dieser und anderer Indikationen zur Bildgebung mit PET bzw. PET/CT vorliegen¹² und somit grundsätzlich machbar erscheinen. Sowie der Nutzen einer Methode in der Bewertung nach § 137c SGB V noch nicht hinreichend belegt ist, das Potenzial einer Behandlungsalternative aber vorliegt, ist der G-BA verpflichtet, eine Erprobungsstudie zu initiieren. In der Erprobungsstudie kann demnach 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. Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerFO ist der Nutzen, soweit möglich, durch solche Studien (Studien der Evidenzstufe I) zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszusprechen, bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel § 13 Abs. 2 Satz 5 VerFO).

¹² Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröder-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.

In Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden stehen unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung. Diese sind im Rahmen des Beschlusses einer Erprobungsrichtlinie nach § 137e SGB V bzw. im Rahmen der folgenden Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 Abs. 2 VerfO) zu berücksichtigen. Darüber hinaus sind weitere Eckpunkte nach dem 2. Kapitel § 22 Abs. 2 VerfO (Indikationen, Patientenpopulationen, angemessene Vergleichsintervention(en), Endpunkte, Beobachtungszeitraum, sowie sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität) in der Erprobungsrichtlinie zu bestimmen. Auf der Grundlage bereits vorliegender Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 5 Jahren für die Erprobung auszugehen, so dass die Aussetzung zunächst bis zum 31.12.2020 befristet wird.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Ergebnissen aus bereits durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau aufzeigen, das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative für eine Erprobung besteht. Es ist auch nicht erkennbar, dass sich solche Studien bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befinden, so dass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO eher nicht in Betracht gezogen werden sollte.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

4. 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.

5. Verfahrensablauf

[Hinweis GF: wird nachgetragen]

6. Fazit

Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit und Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beruht im Wesentlichen auf dem IQWiG-Bericht zur PET bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (KRK) von 2012, der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom und der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie auf der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 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 § 11 VerfO nachgewiesen. Es verbleibt hingegen eine Restunsicherheit, 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. Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom noch nicht hinreichend belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO vorhanden. Das Potenzial einer erforderlichen Behand-

lungsalternative kann sich 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 Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Wenngleich in der Anhörung Bedenken hinsichtlich der Machbarkeit einer RCT auf Evidenzstufe Ib angeführt worden sind, ist eine RCT auch befürwortet worden. Im weiteren Verlauf gilt es daher zu prüfen, ob und in welchem Umfang diese primär ethischen Bedenken bei der Planung der Erprobungsstudie von Bedeutung sind. Zudem leitet sich die Planbarkeit der Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau von den Ausführungen in den Evidenzsynthesen und bereits durchgeführter RCT ab. Somit liegt hinsichtlich der überlegenen Testgüte auf Evidenzstufe IIa und insbesondere in Bezug auf die Hinweise der möglichen Einsparung überflüssiger Laparotomien auf Evidenzstufe Ib sowie der Planbarkeit einer Erprobungsstudie das Potenzial einer Behandlungsalternative vor, welches eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO begründet.

Die vorgenannten Ausführungen beziehen sich zunächst auf die PET-Diagnostik bei KRK mit bestätigtem Rezidiv. Demgegenüber wird von der PET-Diagnostik in der Routine-Versorgung von asymptomatischen Patienten Abstand genommen. Dazu liegen laut S3-Leitlinie zwei weitere RCT mit widersprüchlichen Ergebnissen vor (Evidenzstufe I), wobei eine der RCT wegen technischer Neuerungen der PET-Diagnostik vorzeitig abgebrochen worden ist. Darin sind z.B. durch die PET-Diagnostik Rezidive früher erkannt und häufiger RO-reseziert worden, während zu Überleben oder unnötigen invasiven Maßnahmen aufgrund falsch-positiver Befunde Unklarheiten bestehen. Bei der Subgruppe von Patienten/innen mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei gleichzeitig unklaren oder negativen Befunden in der konventionellen Bildgebung allerdings kommt die Anwendung der PET-Diagnostik den Leitlinienaussagen zufolge durchaus in Betracht, da der CEA-Anstieg einen starken Prädiktor für Rezidive darstellt, der weiterer Abklärung bedarf, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen. Den Leitlinien liegen dazu zwei Übersichtsarbeiten zugrunde. Dem sind die Erkenntnisse des noch aktuelleren systematischen Reviews von Lu et al. 2013 hinzuzufügen, 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). Es verbleibt eine Restunsicherheit auf Evidenzstufe I der VerfO, die in der Erprobungsstudie gezielt geklärt werden kann. Zusammenfassend ist somit auch bei KRK mit Verdacht auf Rezidiv der Nutzen noch nicht hinreichend belegt, das Potenzial einer Behandlungsalternative aber vorhanden. In beiden für die Erprobung in Frage kommenden Anwendungsmodalitäten (bestätigtes Rezidiv und Verdacht auf Rezidiv) handelt es sich beim Einsatz der PET; PET/CT um ein abgestuftes Vorgehen neben dem Einsatz konventioneller Diagnostik.

Der Gemeinsame Bundesausschuss 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 VerfO die Aussetzung des Bewertungsverfahrens vornehmen bis entsprechende Ergebnisse laufender Studien vorliegen. Auf Grundlage der angeführten Evidenzgrundlagen sind dem G-BA allerdings keine relevanten laufenden Studien (RCT) zu dieser Thematik bekannt, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO eher nicht in Betracht gezogen werden sollte. Alternativ folgt der Beschluss einer Erprobungsrichtlinie nach § 137c SGB V und 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 2 VerfO, wobei das Bewertungsverfahren bis zur Fertigstellung der Erprobungsstudie ausgesetzt ist. Auf der Grundlage bereits vorliegender Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 2 und 5 Jahren für die Erprobung auszugehen, sodass die Aussetzung zunächst bis zum 31.12.2020 befristet wird. Der Beschluss zur Erprobungsrichtlinie sollte binnen eines Jahres nach Aussetzungsbeschluss erfolgen. Die nach 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO vorgesehene jährliche Prüfung ausgesetzter Beschlüs-

se ermöglicht die Überprüfung, ob eine Erprobungsrichtlinie in Kraft getreten ist, sowie des Fortgangs der Erprobung bzw. die ggf. notwendige Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2 VerfO.

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hecken

A-3.1.2 Position GKV-SV/KBV

Position GKV-SV / KBV

Anlage 1



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beschlussentwurf

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

Vom TT. Monat 201J

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 201J beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses 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])), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II Abschnitt B. „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ wird unter Nummer [Y] „Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)“ folgende neue Nummer [Z] [eingefügt/angefügt]:
„Z. Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
Beschluss gültig bis: 31.12.2020“
- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Position GKV-SV / KBV



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden**

Krankenhausbehandlung:

Positronenemissionstomographie (PET);

PET/Computertomographie (CT) beim

rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Vom **11. Monat 2014**

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)	3
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	4
2.3	Bewertung des Potenzials.....	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Verfahrensablauf	9
6.	Fazit	9

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 Krankenträger 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, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode 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 wegen der Maßgeblichkeit eines Medizinproduktes für die Methode anzuwenden ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens 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 rezidivierenden, 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 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 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.

2.1 Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das die Stoffwechselung zu diesem Zweck in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen (es wird in der Regel das Glukoseanalogon Fluordeoxyglukose (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 kombinierte PET/CT-Geräte

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

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.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

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.“¹(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 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-LL zum kolorektalen Karzinom³ 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 kolorektalem Karzinom zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion (insbesondere von Lebermetastasen) die Relevanz der Fragestellung auch in G-BA am 15. August 2013 in einem Sachverständigengespräch zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Vertretern verschiedener maßgeblicher Fachgesellschaften bestätigt worden. Zu dieser Fragestellung liegen bereits zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor bzw. sind diese bekannt, die jedoch noch keine Entscheidung zum Nutzen erlauben. Die Gründe hierfür sind in Unzulänglichkeiten der Studien bzw. deren Durchführung zu suchen, die sowohl in der aktuellen S3-Leitlinie (S. 151 ff.) als auch im Abschlussbericht des IQWiG (S. 126 f.) beschrieben bzw. diskutiert wurden. Dabei handelt es sich um die Studie

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

Anlage 1

von Ruers et al.⁴ sowie um die PETCAM-Studie⁵. Die Studie von Ruers et al. zeigte in der Interpretation Ihrer Autoren, dass mit Hilfe der Anwendung der PET/CT unnötige Eingriffe vermieden werden könnten, die PETCAM-Studie zeigte in der Interpretation der Autoren, dass dies nicht der Fall sein könnte. Die Studie von Ruers et al. wird sowohl im Hinblick auf die Frage, ob hier tatsächlich entsprechend der randomisierten Zuordnung vorgegangen wurde, als auch hinsichtlich eines Wechsels des primären Endpunktes kritisiert, die PETCAM-Studie im Hinblick darauf, ob die Ergebnisse nicht durch eine in Bezug auf die Durchführung der PET/CT zeitnahe Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie verfälscht sein könnten. Zudem liegt hier bisher keine Vollpublikation vor.

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 den Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichtes, aktueller relevanter Leitlinien und den Ergebnissen einer Anhörung von Sachverständigen kommt der G-BA zu dem Schluss, dass ein Potenzial auch in Bezug auf das mögliche Anwendungsfeld der PET/CT zur Abklärung eines begründeten Rezidivverdachts besteht, wenn durch andere diagnostische Verfahren der Rezidivverdacht nicht abgeklärt werden kann. Das Ziel der Anwendung der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines begründeten Rezidivverdachts ist, über die Zwischenstufe der Rezidiverkennung und -charakterisierung die Ermöglichung der Einleitung einer adäquaten Therapie, von der patientenrelevante Vorteile erwartet werden.

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-Leitlinie³ als auch in einer aktuellen US-amerikanischen Leitlinie (NCCN-Leitlinie⁶) 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-Leitlinie⁶ 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 gesehen bzw. diskutiert. Die dort zum Beleg in Bezug auf die PET/CT angegebenen Publikationen^{7,8} 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

⁴ Ruers T.J., Wiering B., van der Sijp J.R., Roumen R.M., de Jong K.P., Comans E.F., Pruim J., Dekker H.M., Krabbe P.F., Oyen W.J. 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 (CAM).

⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Colon Cancer. Version 03.2014 (27.01.2014). NCCN.org

⁷ 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

⁸ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2003. 125(4): p. 1235-45

Anlage 1

nicht immer klar zuzuordnender Weise, verwandt. Eine aktuell publizierte Übersichtsarbeit⁹ 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)³ 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. Es ist im Rahmen der Studienkonzeption bzw. der Entwicklung des Studienprotokolls eine nähere Bestimmung der Kriterien für einen begründeten Rezidivverdacht zu treffen.

Zwar zeigt der IQWiG-Abschlussbericht, dass eine bessere diagnostische Genauigkeit durch die Verwendung von PET/CT möglich scheint. Problematisch ist hier allerdings die Verortung u. a. der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines Rezidivverdachts. Die genannten Leitlinien sehen die PET/CT hier als eine zusätzliche Möglichkeit, wenn ein Rezidivverdacht nicht durch andere Diagnoseverfahren abgeklärt werden konnte. Die Problematik der Verortung der PET/CT 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^{3,6,10}. Auch zwei Publikationen, die über die Durchführung randomisierter Studien zur PET/CT im Rahmen der Nachsorge berichten^{11,12} ergeben insofern keinen weiteren Aufschluss. In der einen Publikation bzw. Studie¹¹ 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 Publikation¹² über eine weitere Studie berichtet, die aufgrund des „Erscheinens einer neuen PET-CT Generation“ abgebrochen worden sei. Zu dieser sind somit keine Ergebnisse verfügbar. Im Unterschied zu der oben erwähnten primären Fragestellung zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion, liegen bei der Fragestellung zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts also keine bereits durchgeführten, kontrollierten Studien vor.

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

Die Relevanz der Fragestellung einer präoperativen Abklärung der Metastasierung wird deutlich, da bei Patientinnen und Patienten mit (rezidiviertem) kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-)reseziert werden konnten, in der Vergangenheit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50% beobachtet wurden³ (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% lag³ (S. 150). Diese Ergebnisse scheinen sich im

⁹ 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

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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]

Anlage 1

Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen¹³, 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 peri-operativen Mortalitätsrisiko verbunden³ (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 bzw. PET/CT erreicht. Ob und welche (anderen) Bildgebungs- oder anderen Diagnoseverfahren im Rahmen der Entscheidungsfindung angewandt wurden, ist vielfach unklar.

2.3 Bewertung des Potenzials

Aufgrund günstiger Ergebnisse zur Testgüte und auf der Grundlage von Ergebnissen bereits durchgeführter randomisierter Studien besteht die Möglichkeit, 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. Zusätzlich ist eine weitere Fragestellung in Bezug auf den möglichen Einsatz der PET/CT zur Therapiesteuerung aufgrund einer Rezidiverkennung bei bereits begründet bestehendem Rezidivverdacht zu berücksichtigen.

Beide Fragestellungen sind voneinander abgegrenzt, sodass erwartet werden kann dass zwei Erprobungsstudien zu konzipieren sind. Ausgehend von der weiteren Fragestellung käme die PET/CT im Rahmen einer Erprobungsstudie nur dann zum Einsatz, wenn durch andere diagnostische Verfahren eine Rezidiverkennung nicht gelingt. Dies impliziert, dass Rezidive wesentlich bereits mit Hilfe dieser anderen diagnostischen Verfahren erkannt und hinreichend charakterisiert werden können und somit Patientinnen und Patienten bzw. mögliche Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer an einer Erprobungsstudie entsprechend der primären Fragestellung auch ohne Teilnahme an einer Erprobungsstudie die zunächst die Rezidiverkennung impliziert, teilnehmen können. Entsprechend kann bei Teilnahme an einer solchen zunächst die Rezidiverkennung implizierenden Studie (u. a. durch PET/CT) ja bereits festgestellt werden, dass eine Metastasenresektion nicht mehr möglich erscheint, sodass diese Studienteilnehmer nicht an der Erprobungsstudie entsprechend der primären Fragestellung teilnehmen 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.

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.

Anlage 1

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 vorliegen¹⁴. Bei der bzw. den Erprobungsstudie(n) muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO) handeln, da keine hinreichenden Gründe erkennbar sind, die die Durchführung solcher Studien in Bezug auf die genannten Fragestellungen unmöglich machen würden. Auch „andere Interventionsstudie[n]“ (Evidenzstufe I c) entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO stellen zumindest im vorliegenden Fall keine Alternative dar, da von solchen Studien die Erreichung der notwendigen Erkenntnissicherheit nicht erwartet werden kann. Unabhängig davon, welche Studiendesigns im Rahmen dieser Bezeichnung benannt werden könnten, sind diese bedingt durch das Studiendesign einer geringeren Ergebnissicherheit zuzuordnen, als eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine nicht-randomisierte Erprobungsstudie wiese, schon auf Grund eines verzerrungsanfälligeren Studiendesigns, nicht die notwendige Ergebnissicherheit auf, um hier die zur Nutzenbewertung notwendige Klarheit zu schaffen. Zudem liegen in Bezug auf die primäre Fragestellung bereits zwei randomisierte Studien im Rahmen der das Potenzial begründenden Indikation zur Anwendung der PET; PET/CT (präoperative Abklärung der Metastasierung) vor. Auf der Grundlage dieser bereits vorliegenden Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 5 Jahren in der Erprobungsstudie auszugehen, sodass die Aussetzung bis zum 31. Dezember 2020 befristet wird. Auch in Bezug auf eine zweite Fragestellung, zur Therapiesteuerung auf der Grundlage einer Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht, dass ein Rezidiv vorliegen könnte, ist von einer insgesamt vergleichbaren Studiendauer auszugehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen nicht belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Ergebnissen aus bereits durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit von Erprobungsstudien aufzeigen, das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative bzw. das Potenzial zur Erprobung der PET; PET/CT bezogen auf die Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine mögliche bzw. erfolgversprechende Resektion von Leber- und/oder Lungenmetastasen insbesondere gegenüber einer systemischen Therapie besteht und darüber hinaus das Potenzial einer Therapiesteuerung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts. Insbesondere ist auch nicht erkennbar, dass solche Studien sich bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befindet, so dass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO nicht in Betracht kommt.

Auch wenn im Hinblick auf die gesetzlichen Regelungen in den §§ 137c und 137e SGB V eine Erprobung bei festgestelltem Potenzial aber nicht nachgewiesenem Nutzen notwendig ist, so ist doch sinngemäß entsprechend 2. Kapitel § 20 Abs. 4 Satz 3 VerfO zu konstatieren, dass eine Erprobung der PET/CT bezogen auf die Fragestellung zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion gegenüber der weiteren Fragestellung einer möglichen Rolle der PET/CT zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung ein höheres Potenzial und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung aufweist und somit auch als primäre Fragestellung zu charakterisieren ist.

Ein über die genannte primäre und eine weitere Fragestellung zur Anwendung der PET/CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom hinausgehendes Potenzial der Methode ist nicht erkennbar.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

¹⁴ Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grosseffinger 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.

4. 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.

5. Verfahrensablauf

[wird nachgetragen]

6. Fazit

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 bei rezidivierendem kolorektalem 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 bei rezidivierendem kolorektalem 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.

Gegenwärtig ist primär unklar, ob zum einen ein patientenrelevanter Nutzen hinsichtlich der Einsparung invasiver Maßnahmen bzw. überflüssiger Laparotomien (bei ansonsten in Bezug auf Mortalität und Morbidität zumindest nicht schlechteren Ergebnissen) vorhanden ist. Zum anderen ist ebenfalls unklar, ob die Anwendung der PET/CT zur Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht und darauf basierender Therapiesteuerung einen patientenrelevanten Nutzen hat. Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO, spezifisch hinsichtlich der primären sowie der weiteren Fragestellung, gegeben. Ein über die genannte primäre und eine weitere Fragestellung zur Anwendung der PET/CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom hinausgehendes Potenzial der Methode ist nicht erkennbar.

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 jeweils eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. 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 vorliegen. Bei der bzw. den Erprobungsstudien muss es sich um randomisierte, kontrollierte Studie (Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO) handeln, da nur so eine hinreichende Erkenntnisicherheit erreichbar ist und spezifische, hinreichende Begründungen, weshalb solche Studie nicht durchführbar sein sollten nicht vorliegen. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass betreffend der bezeichneten Indikationsstellungen und der Anwendung der PET; PET/CT in Bezug auf die primäre Fragestellung bereits zwei randomisierte Studien durchgeführt wurden. Nicht-randomisierte Erprobungsstudien wiesen, schon auf Grund eines verzerrungsanfälligeren Studiendesigns, nicht die notwendige Ergebnissicherheit auf, um hier die zur Nutzenbewertung notwendige Klarheit zu schaffen. Dies gilt ebenfalls für die weitere Fragestellung.

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 Ergebnis-

Anlage 1

se 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 Erprobungsrichtlinien nach § 137c SGB V und 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 2 VerfO erforderlich macht. Die nach 2. Kapitel § 14 Abs. 5 vorgesehene jährliche Prüfung ausgesetzter Beschlüsse ermöglicht die Überprüfung, ob Erprobungsrichtlinien in Kraft getreten sind, sowie des jeweiligen Fortgangs der Erprobung bzw. die ggf. notwendige Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2. 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.

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hecken

A-3.2 Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL

A-3.2.1 Position DKG/PatV

Position DKG / PatV

Anlage 2



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beschlussentwurf

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

- **zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei
bestätigtem Rezidiv**
- **mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer
oder negativer konventioneller Diagnostik**

Vom **11. Monat 2013**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **11. Monat 2013** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2008 (BAnz 2008, S. 1.523), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 10.07.2013 B 5), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“) wird nach Nummer [9] folgende neue Nummer [10] angefügt:
 - „10. Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
 - zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv
 - mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik

Beschluss gültig bis: 31.12.2020“
- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Anlage 2

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken



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

- **zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv**
- **mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik**

Vom **tt. mmmmm 201x**

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)	3
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	4
2.3	Bewertung des Potenzials.....	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Verfahrensablauf	9
6.	Fazit	9

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, kann der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode 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 wegen der Maßgeblichkeit eines Medizinproduktes für die Methode anzuwenden ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens 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 19.12.2006 gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG am 28.08.2012 vorgelegt.¹ 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 Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl der Indikationen wurden die Beratungen zur Bewertung der PET; PET/CT fortgesetzt; im Übrigen wurden mit selbigem Beschluss die Beratungen zu allen anderen der 13 Indikationen ruhend gestellt. Auf dieser Grundlage hat der G-BA die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ (KRK) ausgewählt und eine diesbezügliche Beratung weitergeführt.

2.1 Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)

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 Fluorodeoxyglukose (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 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

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

Anlage 2

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

Im IQWiG-Bericht¹ wird ausgeführt, dass Darmkrebs bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung ist, 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. Demnach treten 80% der Rezidive 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.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Als Grundlage für die Methodenbewertung und erste Einschätzung über eine mögliche Erprobung liegen ein IQWiG-Bericht aus dem Jahre 2012,¹ eine S-3-Leitlinie³ und eine Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴ aus dem Jahre 2013 sowie eine Expertenanhörung vom 15.08.2013 mit Vertretern verschiedener Fachgesellschaften hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit, Potenzialabschätzung und daraus resultierender Erprobung durch den G-BA vor. Diese Evidenzsynthesen werden zudem durch ein noch aktuelleres systematisches Review von Lu et al. 2013⁵ zur Rezidiverkennung des kolorektalen Karzinoms mittels PET; PET/CT bei CEA-Anstieg ergänzt, welches erst nach dem Suchzeitraum der vorgenannten Evidenzsynthesen erschienen ist. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sind den Ausführungen zur S3-Leitlinie angefügt.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen¹ kommt 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 nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich diese höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. 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 Sen-

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: 021-007QL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

⁵ 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

Anlage 2

sitivität 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 sie 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,⁶ 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 Studie untersuchte als multizentrische randomisierte Studie ebenfalls diese Fragestellung, ist allerdings bis dato nur als Abstract erhältlich.⁷ 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.). Die Leitlinie weist ferner daraufhin, dass der Endpunkt „Änderung im Patientenmanagement“ im Gegensatz zu „Verringerung überflüssiger Operationen“ nicht als patientenrelevant gilt.

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 Studie⁸ 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 RO-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

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

Anlage 2

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-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie dafür einzusetzen sind (S. 184). Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{9,10} 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 in zukünftiger Forschung bzw. einer Erprobungsstudie gezielt geklärt werden können.

Die hochaktuelle Leitlinie des **National Comprehensive Cancer Network**⁴ vom November 2013 kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die vorgenannte 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/innen 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 und/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 (Carcinoembryonales Antigen) 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

Die **Sachverständigenanhörung am 15.08.2013** bestätigt zunächst 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 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

⁹ 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.

¹⁰ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2003, 125(4): p. 1235-45.

Anlage 2

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 § 11 VerFO) beim rezidivierenden KRK für machbar und wissenschaftlich erforderlich gehalten – zumal bereits RCT, obgleich ergebnisunsichere, dazu durchgeführt worden seien.

Zudem wird 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 wird allerdings – wie in der S3- und NCCN-Leitlinie zuvor dargestellt – ebenfalls nicht empfohlen.

Darüber hinaus erbringt die Expertenanhörung verschiedene Hinweise und Aspekte zur konkreten Ausgestaltung der Erprobungsstudie hinsichtlich Präzisierung von Teilfragestellungen, Design, Population, Intervention, Kontrollen und Outcomes, so dass die Planbarkeit einer Erprobungsstudie gegeben ist, deren Eckpunkte in der nachfolgenden Erprobungsrichtlinie unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Anhörungsergebnisse Niederschlag findet.

Zusammenfassend kann 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.

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

Hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit bleibt festzuhalten, dass die Erkennung von ggf. 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,¹¹ 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 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

¹¹ 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.

Anlage 2

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} Welche konkrete Verbesserung in der Patientenversorgung genau davon erwartet werden kann, bedarf noch weiterer Untersuchung.

Im Ergebnis lässt sich festhalten, dass weiterführende diagnostische Möglichkeiten zur Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig sind. Welchen Stellenwert PET; PET/CT-Untersuchungen hierbei besitzen, unterliegt bislang noch Unsicherheiten.

2.3 Bewertung des Potenzials

Aufgrund günstiger Ergebnisse zur Testgüte und von Ergebnissen bereits zwei durchgeführter randomisierter Studien besteht die Möglichkeit, 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- und/ oder Lungenmetastasen gegenüber einer systemischen Therapie. Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom noch nicht hinreichend belegt, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aber gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerFO gegeben. Dies bezieht sich auf die Diagnostik bei bestätigtem Rezidiv. Demgegenüber wird von der PET-Diagnostik in der Routine-Versorgung bei asymptomatischen Patienten Abstand genommen. Dazu liegen zwei weitere RCT mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Eine der RCT ist wegen technischer Neuerungen vorzeitig abgebrochen worden. Bei der Subgruppe von Patienten/innen mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei unklarer oder negativer konventioneller Bildgebung kommt die Anwendung der PET-Diagnostik hingegen durchaus in Betracht,^{3,4} da der CEA-Anstieg einen starken Prädiktor für Rezidive darstellt, der weiterer Abklärung bedarf. Somit ist auch bei KRK mit Verdacht auf Rezidiv der Nutzen noch nicht hinreichend belegt, das Potenzial einer Behandlungsalternative aber vorhanden.

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. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies der Fall ist, da insbesondere randomisierte kontrollierte Studien im Rahmen dieser und anderer Indikationen zur Bildgebung mit PET bzw. PET/CT vorliegen¹² und somit grundsätzlich machbar erscheinen. Sowie der Nutzen einer Methode in der Bewertung nach § 137c SGB V noch nicht hinreichend belegt ist, das Potenzial einer Behandlungsalternative aber vorliegt, ist der G-BA verpflichtet, eine Erprobungsstudie zu initiieren. In der Erprobungsstudie kann demnach 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. Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerFO ist der Nutzen, soweit möglich, durch solche Studien (Studien der Evidenzstufe I) zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszusprechen, bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel § 13 Abs. 2 Satz 5 VerFO).

¹² Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröder-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.

Anlage 2

In Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden stehen unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung. Diese sind im Rahmen des Beschlusses einer Erprobungsrichtlinie nach § 137e SGB V bzw. im Rahmen der folgenden Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 Abs. 2 VerfO) zu berücksichtigen. Darüber hinaus sind weitere Eckpunkte nach dem 2. Kapitel § 22 Abs. 2 VerfO (Indikationen, Patientenpopulationen, angemessene Vergleichsintervention(en), Endpunkte, Beobachtungszeitraum, sowie sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität) in der Erprobungsrichtlinie zu bestimmen. Auf der Grundlage bereits vorliegender Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 5 Jahren für die Erprobung auszugehen, so dass die Aussetzung zunächst bis zum 31.12.2020 befristet wird.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Ergebnissen aus bereits durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau aufzeigen, das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative für eine Erprobung besteht. Es ist auch nicht erkennbar, dass sich solche Studien bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befinden, so dass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO eher nicht in Betracht gezogen werden sollte.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

4. 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.

5. Verfahrensablauf

[Hinweis GF: wird nachgetragen]

6. Fazit

Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit und Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beruht im Wesentlichen auf dem IQWiG-Bericht zur PET bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (KRK) von 2012, der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom und der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie auf der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 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 § 11 VerfO nachgewiesen. Es verbleibt hingegen eine Restunsicherheit, 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. Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom noch nicht hinreichend belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO vorhanden. Das Potenzial einer erforderlichen Behand-

Anlage 2

lungsalternative kann sich 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 Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Wenngleich in der Anhörung Bedenken hinsichtlich der Machbarkeit einer RCT auf Evidenzstufe Ib angeführt worden sind, ist eine RCT auch befürwortet worden. Im weiteren Verlauf gilt es daher zu prüfen, ob und in welchem Umfang diese primär ethischen Bedenken bei der Planung der Erprobungsstudie von Bedeutung sind. Zudem leitet sich die Planbarkeit der Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau von den Ausführungen in den Evidenzsynthesen und bereits durchgeführter RCT ab. Somit liegt hinsichtlich der überlegenen Testgüte auf Evidenzstufe IIa und insbesondere in Bezug auf die Hinweise der möglichen Einsparung überflüssiger Laparotomien auf Evidenzstufe Ib sowie der Planbarkeit einer Erprobungsstudie das Potenzial einer Behandlungsalternative vor, welches eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO begründet.

Die vorgenannten Ausführungen beziehen sich zunächst auf die PET-Diagnostik bei KRK mit bestätigtem Rezidiv. Demgegenüber wird von der PET-Diagnostik in der Routine-Versorgung von asymptomatischen Patienten Abstand genommen. Dazu liegen laut S3-Leitlinie zwei weitere RCT mit widersprüchlichen Ergebnissen vor (Evidenzstufe I), wobei eine der RCT wegen technischer Neuerungen der PET-Diagnostik vorzeitig abgebrochen worden ist. Darin sind z.B. durch die PET-Diagnostik Rezidive früher erkannt und häufiger RO-reseziert worden, während zu Überleben oder unnötigen invasiven Maßnahmen aufgrund falsch-positiver Befunde Unklarheiten bestehen. Bei der Subgruppe von Patienten/innen mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei gleichzeitig unklaren oder negativen Befunden in der konventionellen Bildgebung allerdings kommt die Anwendung der PET-Diagnostik den Leitlinienaussagen zufolge durchaus in Betracht, da der CEA-Anstieg einen starken Prädiktor für Rezidive darstellt, der weiterer Abklärung bedarf, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen. Den Leitlinien liegen dazu zwei Übersichtsarbeiten zugrunde. Dem sind die Erkenntnisse des noch aktuelleren systematischen Reviews von Lu et al. 2013 hinzuzufügen, 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). Es verbleibt eine Restunsicherheit auf Evidenzstufe I der VerfO, die in der Erprobungsstudie gezielt geklärt werden kann. Zusammenfassend ist somit auch bei KRK mit Verdacht auf Rezidiv der Nutzen noch nicht hinreichend belegt, das Potenzial einer Behandlungsalternative aber vorhanden. In beiden für die Erprobung in Frage kommenden Anwendungsmodalitäten (bestätigtes Rezidiv und Verdacht auf Rezidiv) handelt es sich beim Einsatz der PET; PET/CT um ein abgestuftes Vorgehen neben dem Einsatz konventioneller Diagnostik.

Der Gemeinsame Bundesausschuss 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 VerfO die Aussetzung des Bewertungsverfahrens vornehmen bis entsprechende Ergebnisse laufender Studien vorliegen. Auf Grundlage der angeführten Evidenzgrundlagen sind dem G-BA allerdings keine relevanten laufenden Studien (RCT) zu dieser Thematik bekannt, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO eher nicht in Betracht gezogen werden sollte. Alternativ folgt der Beschluss einer Erprobungsrichtlinie nach § 137c SGB V und 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 2 VerfO, wobei das Bewertungsverfahren bis zur Fertigstellung der Erprobungsstudie ausgesetzt ist. Auf der Grundlage bereits vorliegender Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 2 und 5 Jahren für die Erprobung auszugehen, so dass die Aussetzung zunächst bis zum 31.12.2020 befristet wird. Der Beschluss zur Erprobungsrichtlinie sollte binnen eines Jahres nach Aussetzungsbeschluss erfolgen. Die nach 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO vorgesehene jährliche Prüfung ausgesetzter Be-

10

Anlage 2

schlüsse ermöglicht die Überprüfung, ob eine Erprobungsrichtlinie in Kraft getreten ist, sowie des Fortgangs der Erprobung bzw. die ggf. notwendige Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2 VerfO.

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hecken

A-3.2.2 Position GKV-SV/KBV

Position GKV-SV / KBV

Anlage 1



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschlussentwurf

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

Vom **11. Monat 2014**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **11. Monat 2014** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006, S. 1.523), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 10.07.2013 B 5), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“) wird nach Nummer [9] folgende neue Nummer [10] angefügt:
„10. Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
Beschluss gültig bis: 31.12.2020“
- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den **11. Monat 2014**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Position GKV-SV / KBV



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 TT. Monat 2014

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Untersuchungsmethode Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)	3
2.2	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	4
2.3	Bewertung des Potenzials.....	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	8
5.	Verfahrensablauf	8
6.	Fazit	9

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, kann der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode 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 wegen der Maßgeblichkeit eines Medizinproduktes für die Methode anzuwenden ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens 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 19.12.2006 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 rezidivierenden, kolorektalen Karzinom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG mit dem Stand vom 28.08.2012 vorgelegt¹. 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 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.

2.1 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 Fluorodeoxyglukose (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 kombinierte PET/CT-Geräte

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

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.

2.2 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

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.“¹(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 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-LL zum kolorektalen Karzinom³ 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 kolorektalem Karzinom zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion (insbesondere von Lebermetastasen) die Relevanz der Fragestellung auch im G-BA am 15. August 2013 in einem Sachverständigengespräch zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Vertretern verschiedener maßgeblicher Fachgesellschaften bestätigt worden. Zu dieser Fragestellung liegen bereits zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor bzw. sind diese bekannt, die jedoch noch keine Entscheidung zum Nutzen erlauben. Die Gründe hierfür sind in Unzulänglichkeiten der Studien bzw. deren Durchführung zu suchen, die sowohl in der aktuellen S3-Leitlinie (S. 151 ff.) als auch im Abschlussbericht des IQWiG (S. 126 f.) beschrieben bzw. diskutiert wurden. Dabei handelt es sich

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

Anlage 1

um die Studie von Ruers et al.⁴ sowie um die PETCAM-Studie⁵. Die Studie von Ruers et al. zeigte in der Interpretation Ihrer Autoren, dass mit Hilfe der Anwendung der PET/CT unnötige Eingriffe vermieden werden könnten, die PETCAM-Studie zeigte in der Interpretation der Autoren, dass dies nicht der Fall sein könnte. Die Studie von Ruers et al. wird sowohl im Hinblick auf die Frage ob hier tatsächlich entsprechend der randomisierten Zuordnung vorgegangen wurde, als auch hinsichtlich eines Wechsels des primären Endpunktes kritisiert, die PETCAM-Studie im Hinblick darauf, ob die Ergebnisse nicht durch eine in Bezug auf die Durchführung der PET/CT zeitnahe Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie verfälscht sein könnten. Zudem liegt hier bisher keine Vollpublikation vor.

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, so dass 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 einer Anhörung von Sachverständigen kommt der G-BA zu dem Schluss, dass ein Potenzial auch in Bezug auf das mögliche Anwendungsfeld der PET/CT zur Abklärung eines begründeten Rezidivverdachts besteht, wenn durch andere diagnostische Verfahren der Rezidivverdacht nicht abgeklärt werden kann. Das Ziel der Anwendung der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines begründeten Rezidivverdachts ist, über die Zwischenstufe der Rezidiverkennung und -charakterisierung die Ermöglichung der Einleitung einer adäquaten Therapie von der patientenrelevante Vorteile erwartet werden.

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-Leitlinie³ als auch in einer aktuellen US-amerikanischen Leitlinie (NCCN-Leitlinie⁶) 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-Leitlinie⁶ 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 Rezidivverdachtses u. a. mit PET/CT gesehen bzw. diskutiert. Die dort zum Beleg in Bezug auf die PET/CT angegebenen Publikationen^{7, 8} 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 Übersichtsarbeit⁹ ge-

⁴ Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruim 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 (CAM).

⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Colon Cancer. Version 03.2014 (27.01.2014). NCCN.org

⁷ 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

⁸ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2003, 125(4): p. 1235-45

⁹ 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

Anlage 1

langt 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)³ 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. Es ist im Rahmen der Studienkonzeption bzw. der Entwicklung des Studienprotokolls eine nähere Bestimmung der Kriterien für einen begründeten Rezidivverdacht zu treffen.

Zwar zeigt der IQWiG-Abschlussbericht, dass eine bessere diagnostische Genauigkeit durch die Verwendung von PET/CT möglich scheint. Problematisch ist hier allerdings die Verortung u. a. der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines Rezidivverdachts. Die genannten Leitlinien sehen die PET/CT hier als eine zusätzliche Möglichkeit, wenn ein Rezidivverdacht nicht durch andere Diagnoseverfahren abgeklärt werden konnte. Die Problematik der Verortung der PET/CT 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^{3,6,10}. Auch zwei Publikationen, die über die Durchführung randomisierter Studien zur PET/CT im Rahmen der Nachsorge berichten^{11,12} ergeben insofern keinen weiteren Aufschluss. In der einen Publikation bzw. Studie¹¹ 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 Publikation¹² über eine weitere Studie berichtet, die aufgrund des „Erscheinens einer neuen PET-CT Generation“ abgebrochen worden sei. Zu dieser sind somit keine Ergebnisse verfügbar. Im Unterschied zu der oben erwähnten primären Fragestellung zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion, liegen bei der Fragestellung zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts also keine bereits durchgeführten, kontrollierten Studien vor.

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

Die Relevanz der Fragestellung einer präoperativen Abklärung der Metastasierung wird deutlich, da bei Patientinnen und Patienten mit (rezidiertem) kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-)reseziert werden konnten, in der Vergangenheit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50% beobachtet wurden³(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% lag³(S. 150). Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen¹³, 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 sol-

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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]

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.

Anlage 1

cher 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 peri-operativen Mortalitätsrisiko verbunden³ (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 bzw. PET/CT erreicht. Ob und welche (anderen) Bildgebungs- oder anderen Diagnoseverfahren im Rahmen der Entscheidungsfindung angewandt wurden, ist vielfach unklar.

2.3 Bewertung des Potenzials

Aufgrund günstiger Ergebnisse zur Testgüte und auf der Grundlage von Ergebnissen bereits durchgeführter randomisierter Studien besteht die Möglichkeit, 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. Zusätzlich ist eine weitere Fragestellung in Bezug auf den möglichen Einsatz der PET/CT zur Therapiesteuerung aufgrund einer Rezidiverkennung bei bereits begründet bestehendem Rezidivverdacht zu berücksichtigen.

Beide Fragestellungen sind voneinander abgegrenzt, so dass erwartet werden kann dass zwei Erprobungsstudien zu konzipieren sind. Ausgehend von der weiteren Fragestellung käme die PET/CT im Rahmen einer Erprobungsstudie nur dann zum Einsatz, wenn durch andere diagnostische Verfahren eine Rezidiverkennung nicht gelingt. Dies impliziert, dass Rezidive wesentlich bereits mit Hilfe dieser anderen diagnostischen Verfahren erkannt und hinreichend charakterisiert werden können und somit Patientinnen und Patienten bzw. mögliche Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer an einer Erprobungsstudie entsprechend der primären Fragestellung auch ohne Teilnahme an einer Erprobungsstudie die zunächst die Rezidiverkennung impliziert, teilnehmen können. Entsprechend kann bei Teilnahme an einer solchen zunächst die Rezidiverkennung implizierenden Studie (u. a. durch PET/CT) ja bereits festgestellt werden, dass eine Metastasenresektion nicht mehr möglich erscheint, sodass diese Studienteilnehmer nicht an der Erprobungsstudie entsprechend der primären Fragestellung teilnehmen 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 vorliegen¹⁴. Bei der bzw. den Erprobungsstudie(n) muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO) handeln, da

¹⁴ Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröer-Günther M, Grossefingler 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.

keine hinreichenden Gründe erkennbar sind, die die Durchführung solcher Studien in Bezug auf die genannten Fragestellungen unmöglich machen würden. Auch „andere Interventionsstudie[n]“ (Evidenzstufe I c) entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO stellen zumindest im vorliegenden Fall keine Alternative dar, da von solchen Studien die Erreichung der notwendigen Erkenntnissicherheit nicht erwartet werden kann. Unabhängig davon, welche Studiendesigns im Rahmen dieser Bezeichnung benannt werden könnten, sind diese bedingt durch das Studiendesign einer geringeren Ergebnissicherheit zuzuordnen, als eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine nicht-randomisierte Erprobungsstudie wiese, schon auf Grund eines verzerrungsanfälligeren Studiendesigns, nicht die notwendige Ergebnissicherheit auf, um hier die zur Nutzenbewertung notwendige Klarheit zu schaffen. Zudem liegen in Bezug auf die primäre Fragestellung bereits zwei randomisierte Studien im Rahmen der das Potenzial begründenden Indikation zur Anwendung der PET; PET/CT (präoperative Abklärung der Metastasierung) vor. Auf der Grundlage dieser bereits vorliegenden Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 5 Jahren in der Erprobungsstudie auszugehen, sodass die Aussetzung bis zum 31.12.2020 befristet wird. Auch in Bezug auf eine zweite Fragestellung, zur Therapiesteuerung auf der Grundlage einer Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht, dass ein Rezidiv vorliegen könnte, ist von einer insgesamt vergleichbaren Studiendauer auszugehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen nicht belegt ist, aber aufgrund hoher Testgüte und Ergebnissen aus bereits durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien, welche zudem die Planbarkeit von Erprobungsstudien aufzeigen, das Potenzial einer notwendigen Behandlungsalternative bzw. das Potenzial zur Erprobung der PET; PET/CT bezogen auf die Entscheidungsfindung im Hinblick auf eine mögliche bzw. erfolgversprechende Resektion von Leber- und/oder Lungenmetastasen insbesondere gegenüber einer systemischen Therapie besteht und darüber hinaus das Potenzial einer Therapiesteuerung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts. Insbesondere ist auch nicht erkennbar, dass solche 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.

Auch wenn im Hinblick auf die gesetzlichen Regelungen in den §§ 137c und 137e SGB V eine Erprobung bei festgestelltem Potenzial aber nicht nachgewiesenem Nutzen notwendig ist, so ist doch sinngemäß entsprechend 2. Kapitel § 20 Abs. 4 Satz 3 VerfO zu konstatieren, dass eine Erprobung der PET/CT bezogen auf die Fragestellung zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion gegenüber der weiteren Fragestellung einer möglichen Rolle der PET/CT zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung ein höheres Potenzial und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erprobung aufweist und somit auch als primäre Fragestellung zu charakterisieren ist.

Ein über die genannte primäre und eine weitere Fragestellung zur Anwendung der PET/CT beim rezidierten kolorektalen Karzinom hinausgehendes Potenzial der Methode ist nicht erkennbar.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

4. 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.

5. Verfahrensablauf

[wird nachgetragen]

6. Fazit

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 bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom, weiteren Beratungen, der Berücksichtigung der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom sowie einer Sachverständigenanhörung. Auf diesen Grundlagen kommt der G-BA zu dem Schluss, dass der Nutzen der PET; PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem 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.

Gegenwärtig ist primär unklar, ob zum einen ein patientenrelevanter Nutzen hinsichtlich der Einsparung invasiver Maßnahmen bzw. überflüssiger Laparotomien (bei ansonsten in Bezug auf Mortalität und Morbidität zumindest nicht schlechteren Ergebnissen) vorhanden ist. Zum anderen ist ebenfalls unklar, ob die Anwendung der PET/CT zur Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht und darauf basierender Therapiesteuerung einen patientenrelevanten Nutzen hat. Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO, spezifisch hinsichtlich der primären sowie der weiteren Fragestellung, gegeben. Ein über die genannte primäre und eine weitere Fragestellung zur Anwendung der PET/CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom hinausgehendes Potenzial der Methode ist nicht erkennbar.

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 jeweils eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. 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 vorliegen. Bei der bzw. den Erprobungsstudien muss es sich um randomisierte, kontrollierte Studie (Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO) handeln, da nur so eine hinreichende Erkenntnissicherheit erreichbar ist und spezifische, hinreichende Begründungen, weshalb solche Studie nicht durchführbar sein sollten nicht vorliegen. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass betreffend der bezeichneten Indikationsstellungen und der Anwendung der PET; PET/CT in Bezug auf die primäre Fragestellung bereits zwei randomisierte Studien durchgeführt wurden. Nicht-randomisierte Erprobungsstudien wiesen, schon auf Grund eines verzerungsanfälligeren Studiendesigns, nicht die notwendige Ergebnissicherheit auf, um hier die zur Nutzenbewertung notwendige Klarheit zu schaffen. Dies gilt ebenfalls für die weitere Fragestellung.

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 VerfO 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 Erprobungsrichtlinien 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 Erprobungsrichtlinien in Kraft getreten sind, sowie des jeweiligen Fortgangs der Erprobung bzw. die ggf. notwendige Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2. VerfO.

Anlage 1

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hecken

A-3.3 **Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Erp-RL: Ausbreitungsdiagnostik**

A-3.3.1 **Position DKG/PatV**

Position DKG / PatV

Anlage 2

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie (PET); Positronenemissionstomographie/Computer- tomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie folgt zu fassen:

I.

„§ 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Die Erprobungsstudie geht im Rahmen einer abgestuften Diagnostik der Fragestellung nach, welche Effektivität die PET; PET/CT bei Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom (KRK) nach R0-Resektion mit bestätigtem Rezidiv bei Fernmetastasen hat. Dabei sind Fernmetastasen nach konventioneller Diagnostik gemäß diagnostischem Standard bereits festgestellt worden. Es geht um die Effektivität der PET; PET/CT im Rahmen präoperativer Ausbreitungsdiagnostik von Metastasen insbesondere zur Frage der Einsparung überflüssiger invasiver Diagnostik bzw. Therapien; d.h. es geht insbesondere um die Frage, ob durch die PET; PET/CT überflüssige operative Maßnahmen wie z.B. Laparotomien oder Thorakotomien vermieden werden können.

§ 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

(1) Die Intervention soll dem diagnostischen Standard entsprechen und zusätzlich eine PET; PET/CT beinhalten. In der Interventionsgruppe soll – ausgehend von der konventionellen Diagnostik, die der Studienpopulation unter § 1 mit KRK nach R0-Resektion und bestätigtem Rezidiv bei Fernmetastasen zuteil wird – zusätzlich eine PET; PET/CT durchgeführt werden. Die PET; PET-CT soll allerdings nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden.

(2) Die angemessene Vergleichsintervention soll dem diagnostischen Standard entsprechen und keine PET; PET/CT beinhalten. In der Vergleichsgruppe soll – ausgehend von der konventionellen Diagnostik, die der Studienpopulation unter § 1 mit KRK nach R0-Resektion und bestätigtem Rezidiv bei Fernmetastasen zuteil wird – eine zusätzliche PET; PET/CT nicht durchgeführt werden.

§ 3 Endpunkte

In der Erprobungsstudie sind patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Mortalität zu erheben. Dazu zählen insbesondere folgende Parameter:

- überflüssige invasive Diagnostik bzw. Therapie/ überflüssige operative Maßnahmen wie z.B. Laparotomien oder Thorakotomien,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch/ krankheitsspezifisch),
- Mortalität/ Überleben („overall and disease-free survival“).

§ 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Bei der Erprobungsstudie soll es sich soweit möglich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. In der Studie ist eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET; PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET; PET/CT vergleichend zu untersuchen.

(2) Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 3 Jahre nicht unterschreiten und 5 Jahre nicht überschreiten.

(3) Aufgrund der ethischen Bedenken, die u.a. in der Expertenanhörung geäußert wurden, ist die frühzeitige Einholung eines Ethikvotums für die Erprobungsstudie erforderlich.

§ 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Die einschlägigen gesetzlichen Regelungen und die Regelungen guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis sind zu berücksichtigen. Im Rahmen der Studienkonzeption gemäß 2. Kapitel § 25 Abs. 3 Satz 1 Spiegelstrich 2 VerfO sind Qualitätsanforderungen zu folgenden Aspekten zu definieren und deren Einhaltung im Rahmen der Studiendurchführung zu gewährleisten:

1. Patienten-/Patientinnenaufklärung und Patienten-/Patientinneneinwilligung,
2. Strukturqualitätskriterien für Studienzentren, sowohl bezogen auf die Ausstattung als auch bezogen auf die Personalqualifikationen; eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist vorzusehen,
3. die adäquate Definition standardisierter Vorgehensweisen sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie,
4. nachvollziehbares Screening der für die Studie in Frage kommenden Patientinnen/Patienten in den Studienzentren.
5. Es sind Vorkehrungen zu treffen, die einer möglichen Verzerrung (Bias) der Ergebnisse entgegen wirken (insbesondere Verdeckung der Zuordnung bei der Randomisierung und Verblindung soweit möglich).

§ 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

(1) Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind öffentlich zugänglich zu machen.

Anlage 2

(2) Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zur Durchführung, wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festzulegen.

§ 7 Konkretisierung der Eckpunkte im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung

Im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung ist eine Konkretisierung und sofern erforderlich Modifikation sämtlicher Eckpunkte von § 1 bis § 6 der Erprobungsstudie durch die noch zu beauftragende wissenschaftliche Institution vorzunehmen. Diese Konkretisierung und eventuellen Modifikationen bedürfen der Begründung.

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

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken



Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden:**

Positronenemissionstomographie (PET);

**Positronenemissionstomographie/Computertomographie
(PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur
präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv**

Vom **11. November 2014**

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V.....	10
4	Verfahrensablauf	10
5	Bürokratiekosten	10
6	Fazit	10
7	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 Verfo.....	10

1 Rechtsgrundlagen

[wird durch GF eingefügt]

2 Eckpunkte der EntscheidungZu § 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Die Herleitung der Fragestellung ergibt sich aus dem Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens vom XX.XX.XXXX zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom 1.) zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und 2.) mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer bzw. negativer konventioneller Diagnostik. Für die erste Teilindikation mit bestätigtem Rezidiv ist daraus folgende Schlussfolgerung zu entnehmen:

Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer erforderlichen Behandlungsalternative sowie die Bewertung des Potenzials beruhen auf drei Evidenzsynthesen – dem IQWiG-Bericht zur PET; PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (KRK) von 2012,¹ der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom von 2013² und der noch aktuelleren Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013³ – sowie auf der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 im G-BA.⁴ 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 § 11 VerfO nachgewiesen. Es verbleibt hingegen eine Restunsicherheit, 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,^{5,6} welche aber wegen möglicher Verzerrungen Ergebnisunsicherheiten zeigen: Bei einer der RCT handelt es sich um die voll publizierte Studie von Ruers,⁵ 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

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>.

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

⁴ Zusammenfassende Dokumentation des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) des Beschlusses zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens vom XX.XX.XXXX zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom 1.) mit bestätigtem Rezidiv hinsichtlich präoperativer Ausbreitungsdiagnostik von Metastasen und damit verbundener Behandlung und 2.) mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik.

⁵ 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.

Anlage 2

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 Studie untersuchte als multizentrische randomisierte Studie ebenfalls diese Fragestellung, ist allerdings bis dato nur als Abstrakt erhältlich.⁶ 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). 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.). Die Leitlinie weist ferner daraufhin, dass der Endpunkt „Änderung im Patientenmanagement“ im Gegensatz zu „Verringerung überflüssiger Operationen“ nicht als patientenrelevant gilt.

Auf dieser Grundlage gibt die S3-Leitlinie 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). Dem schließt sich das National Comprehensive Cancer Network an und präzisiert die Empfehlung dahingehend, dass es sich bei den Patienten/innen um das Kollektiv mit KRK nach R0-Resektion und Rezidiv in Form von Fernmetastasen (insbesondere Lebermetastasen) handelt, welche nach konventioneller Diagnostik mittels CT von Thorax, Abdomen und Becken, MRT und/oder Biopsie bestätigt worden sind.

Hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit bleibt festzuhalten, dass die Erkennung von ggf. 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,² die bei Resektion von Lebermetastasen 25 bis 40% und bei nicht operierten Patienten lediglich 3% betragen.² Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen,⁷ 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 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 allerdings mit einem erheblichen peri-operativen Mortalitätsrisiko verbunden (2-

⁶ 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.

⁷ 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.

Anlage 2

8%).² Im Ergebnis lässt sich feststellen, dass weiterführende diagnostische Möglichkeiten zur Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig sind. Welchen Stellenwert PET; PET/CT-Untersuchungen hierbei besitzen, unterliegt bislang noch Restunsicherheiten.

Somit ist in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv noch nicht hinreichend belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO vorhanden. Nach Verfahrensordnung (VerO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative 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 Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Wenngleich in der Anhörung auch starke Bedenken hinsichtlich der Machbarkeit einer RCT auf Evidenzstufe Ib angeführt worden sind, ist die Durchführung einer RCT andererseits befürwortet worden. Im weiteren Verlauf gilt es daher zu prüfen, ob und in welchem Umfang diese primär ethischen Bedenken bei der Planung der Erprobungsstudie von Bedeutung sind. Zudem leitet sich die Planbarkeit der Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau von den Ausführungen in den Evidenzsynthesen und bereits durchgeführter RCT^{5,6} ab. Somit liegt hinsichtlich der überlegenen Testgüte auf Evidenzstufe IIa und insbesondere in Bezug auf die deutlichen Hinweise der möglichen Einsparung überflüssiger Laparotomien auf Evidenzstufe Ib sowie der Planbarkeit einer Erprobungsstudie das Potenzial einer Behandlungsalternative vor, welches eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO begründet.

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 vornehmen bis entsprechende Ergebnisse laufender Studien vorliegen. Auf Grundlage der angeführten Evidenzgrundlagen sind dem G-BA allerdings keine relevanten laufenden Studien (RCT) zu dieser Thematik bekannt, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO eher nicht in Betracht gezogen werden sollte. Alternativ folgt der Beschluss einer Erprobungsrichtlinie nach § 137c SGB V und 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO, wobei das Bewertungsverfahren bis zur Fertigstellung der Erprobungsstudie ausgesetzt ist. Auf der Grundlage bereits vorliegender Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 5 Jahren für die Erprobung auszugehen, sodass die Aussetzung zunächst bis zum 31.12.2020 befristet wird. Der Beschluss zur Erprobungsrichtlinie sollte binnen eines Jahres nach Aussetzungsbeschluss erfolgen. Die nach 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO vorgesehene jährliche Prüfung ausgesetzter Beschlüsse ermöglicht die Überprüfung, ob eine Erprobungsrichtlinie in Kraft getreten ist, sowie die Überprüfung des Fortgangs der Erprobung bzw. der ggf. notwendigen Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2 VerfO.

Aufgrund dieser bisherigen Erkenntnislage geht die Erprobungsstudie im Rahmen einer abgestuften Diagnostik der Fragestellung nach, welche Effektivität die PET; PET/CT bei Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom nach R0-Resektion und bestätigtem Rezidiv bei Fernmetastasen hat. Dabei sind Fernmetastasen nach konventioneller Diagnostik gemäß diagnostischem Standard bereits festgestellt worden. Es geht um die Effektivität der PET; PET/CT im Rahmen präoperativer Ausbreitungsdiagnostik von Metastasen insbesondere zur Frage der Einsparung überflüssiger invasiver Diagnostik bzw. Laparotomien und damit verbundener Lebensqualitätsaspekte.

Es ist demnach das wesentliche Ziel einer erweiterten Bildgebung, möglichst alle Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die durch eine Metastasenresektion in Lunge/ Leber patientenrelevante

Anlage 2

Vorteile erlangen und diese zielgenau von denjenigen abzugrenzen, die keine Vorteile erlangen, aber dennoch den Risiken eines Eingriffs ausgesetzt sind. Die Beantwortung der Frage, ob dies mit Hilfe der PET; PET/CT besser als bei einer Vorgehensweise ohne PET; PET/CT möglich ist, bildet das Ziel der Erprobung.

Hinsichtlich der weiteren Konkretisierung der Studienpopulation soll die Studie mit erwachsenen Patienten/innen (>18 Jahre) durchgeführt werden. Patientinnen und Patienten, bei denen eine gesundheitliche Situation (z. B. Komorbiditäten) vorliegt, die in Bezug auf die PET; PET/CT oder die Vergleichsintervention das erhebliche Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse ergeben könnten, sollen nicht eingeschlossen werden. Es sind klare Ein- und Ausschlusskriterien zu formulieren, um die externe Validität, d.h. Übertragbarkeit der Ergebnisse bestimmen zu können. Die Anwendung von Ausschlusskriterien soll auf das notwendige Maß beschränkt bleiben, um eine möglichst weite externe Validität, d.h. größtmögliche Übertragbarkeit auf den realen Versorgungskontext zu erhalten.

Zu § 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

Bei der Intervention und Vergleichsintervention handelt es sich maßgeblich um bildgebende Diagnostik mit der Zielstellung der Detektion von Fernmetastasen außerhalb von Leber oder Lunge, sowie die Detektion von Metastasenlokalisierung und -ausbreitung in Leber oder Lunge. Bei der Intervention erfolgt eine dem diagnostischen Standard entsprechende konventionelle Diagnostik mit zusätzlicher PET; PET/CT-Untersuchung. In der Interventionsgruppe soll – ausgehend von der konventionellen Diagnostik, die der Studienpopulation unter § 1 mit KRK nach R0-Resektion und bestätigten Rezidiv bei Fernmetastasen per definitionem zuteil wird – zusätzlich eine PET; PET/CT durchgeführt werden. Dabei soll die PET; PET/CT allerdings nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden. In der Erprobungsstudie ist ein entsprechendes Ausschlusskriterium zu formulieren, da die Sensitivität in diesem Zeitfenster deutlich reduziert ist. Diese Maßgabe folgt den Ausführungen der S3-Leitlinie² (Empfehlungsgrad A („soll“); Level of Evidence 2b) und ist eine wichtige Konsequenz aus der oben bereits diskutierten RCT von Moulton et al. 2011.⁶ In dieser RCT haben ca. 70% der Patienten kurz vor der PET-Diagnostik eine Chemotherapie erhalten, so dass die Ergebnisse nicht abschließend interpretierbar sind. Die angemessene Vergleichsintervention stellt ebenfalls eine dem diagnostischen Standard entsprechende konventionelle Vorgehensweise dar, soll aber keine zusätzliche PET; PET/CT beinhalten. In der Vergleichsgruppe soll – ausgehend von der konventionellen Diagnostik, die der Studienpopulation unter § 1 mit KRK nach R0-Resektion und bestätigten Rezidiv bei Fernmetastasen per definitionem zuteil wird – eine zusätzliche PET; PET/CT nicht durchgeführt werden.

Der diagnostische Standard entspricht den aktuellsten Empfehlungen hochwertiger Leitlinien wie z.B. der hier bereits genannten S3-Leitlinie² oder den NCCN-Guidelines³ – in der Vergleichsintervention allerdings ohne PET; PET/CT-Untersuchung. Den Leitlinien zufolge kann die PET; PET/CT zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik in Betracht gezogen werden, was allerdings der oben skizzierten Restunsicherheit unterliegt, welche in der Erprobungsstudie geklärt werden soll.

Es ist sicherzustellen, dass ggf. auch bereits vorliegende, außerhalb der Studie angefertigte PET; PET/CT-Bildgebungsbefunde keinen Einfluss auf die Vorgehensweise im Rahmen der Vergleichsintervention haben. Zur konventionellen Diagnostik zählen insbesondere die körperliche Untersuchung, Koloskopie und die CT von Thorax, Abdomen und Becken.³ Weitere Diagnoseverfahren (z. B. Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen) können ergänzend sowohl im Rahmen der Vorgehensweisen unter Einschluss der PET; PET/CT als auch im Rahmen der Vergleichstherapie vorgesehen werden, soweit sie dem diagnostischen Standard entsprechen. Die auf die Diagnostik folgende weitere Therapie soll soweit als möglich im Rahmen des Studienprotokollens spezifiziert und damit standardisiert werden, da bei Durchführung einer RCT zu einer multimodalen Intervention im Sinne der diagnostisch-therapeutischen Einheit nur

Anlage 2

dann spezifische Effekte der PET; PET/CT-Diagnostik herausgearbeitet werden können, wenn alle anderen diagnostischen bzw. therapeutischen Module, insbesondere die Therapie, einheitlich durchgeführt werden. Die auf die Diagnostik folgende Therapie soll dem therapeutischen Standard entsprechen. Dieser beinhaltet aktuellste Empfehlungen hochwertiger Leitlinien wie z.B. die der hier bereits genannten S3-Leitlinie² oder den NCCN-Guidelines.³

Bei den PET; PET/CT-Geräten, mit denen die Untersuchung durchgeführt wird, handelt es sich um Medizinprodukte, die für die Durchführung der Untersuchung unverzichtbar sind, sodass die Anwendung der Methode maßgeblich auf deren Einsatz entsprechend § 137e Absatz 6 SGB V basiert. Weitere Ausführungen zur PET; PET/CT-Methode sind dem oben unter § 1 genannten Aussetzungsbeschluss zu entnehmen.

Zu § 3 Endpunkte

Die Erprobungsstudie soll geeignet sein, die zu erprobende Methode gegenüber der in der Studie definierten Vergleichsintervention in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen zu können. Patientenrelevante Endpunkte umfassen die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/ oder Mortalität. Auf dieser Grundlage sollen die Outcome-Parameter als primäres und sekundäres Zielkriterium definiert werden, dessen Erreichen oder Nicht-Erreichen in der Studie überprüft werden kann. Neben den in § 3 genannten sind ggf. zusätzliche Outcome-Parameter des weiteren Krankheitsverlaufs zu berücksichtigen bzw. die unter § 3 genannten zu modifizieren. Dafür sind insbesondere auch die Ausführungen der Expertenanhörung zu berücksichtigen.

Dabei sind Lebensqualitätsaspekte in Zusammenhang mit der möglichen Einsparung überflüssiger operativer Maßnahmen (wie z.B. Laparotomien oder Thorakotomien) von besonderem Interesse. Eine der bereits erwähnten RCT von Ruers et al. 2009⁵ bedient sich folgender Definition des Endpunktes „überflüssiger Laparotomien“, die auch für die Erprobungsstudie reflektiert und in Betracht gezogen werden kann: „Futile laparotomy was defined as any laparotomy that did not result in complete tumor clearance either intrahepatically or extrahepatically or that revealed benign disease at laparotomy or histopathologic examination. Although arbitrary, laparotomy and surgical treatment were also considered futile when disease recurrence occurred within 6 mo after surgery. The time frame of 6 mo was chosen because of the apparent lead time of 18F-FDG PET, as compared with CT.“⁵ Bei der Lebensqualität sind zudem krankheitsspezifische von generischen, d.h. von krankheitsübergreifenden Aspekten zu unterscheiden.

Für die im Rahmen der Erprobungsstudie zu erhebenden primären Endpunkte ist prospektiv festzulegen, ob eine Überlegenheit der Intervention in Bezug auf den jeweiligen Endpunkt, eine Gleichrangigkeit (Äquivalenz von Intervention und Vergleichsintervention oder eine Nicht-Unterlegenheit der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention) durch die Studie nachgewiesen werden kann. Das Studiendesign muss dies unter Berücksichtigung klinisch relevanter Unterschiede und einer Absicherung gegenüber Zufallseinflüssen sowie unter Berücksichtigung der Zielsetzung der Erprobungsstudie gewährleisten.

Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich möglich, insofern diese hinreichend validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt.

Zu § 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Die Studie soll eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Da zu der Thematik bereits randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt wurden,^{5,6} ist von der Planbarkeit einer RCT auf höchstem Evidenzniveau (Level Ib gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO) auszugehen. So soll es sich bei dieser Erprobungsstudie möglichst um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln.

Anlage 2

Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerfO ist der Nutzen, soweit möglich, durch Studien der Evidenzstufe I zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszusprechen, so bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel Abs. 2 Satz 5 VerfO). Bei diagnostischen Methoden zählen allerdings auch „andere Interventionsstudien“ als RCT zu dem hohem Niveau der Evidenzstufe I (Evidenzstufe Ic gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO), so dass weitere Studiendesigns auf hohem Evidenzlevel ggf. in Betracht kommen können.

Die Randomisierung stellt im Grundsatz eine hochwertige Möglichkeit dar, den Ausgleich des Einflusses unbekannter Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf die Ergebnisse bzw. die ggf. gefundenen Ergebnisdifferenzen zwischen Vorgehensweisen herzustellen, so dass diesem Design in der Verfahrensordnung des G-BA als auch in internationalen Klassifizierungen höchstes Evidenzniveau zukommt. Dennoch kann die zufällige Aufteilung der Studienpopulationen in die zu vergleichenden Interventionen auch Ungleichverteilungen von bekannten und unbekanntem Einflussgrößen erzeugen. So ist die Verteilung an den wichtigsten allgemeinbekanntem Confoundern wie z.B. Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status etc. zu prüfen und bei Ungleichverteilung in der statistischen Auswertung zu berücksichtigen (z.B. durch Adjustierung).

Wie zu allen anderen Eckpunkten dieser Richtlinie auch, sind zur Frage des Designs die Ausführungen der besagten Expertenanhörung einzubeziehen. Wenngleich der patientenrelevante Nutzen in RCT bislang nicht hinreichend bewiesen sei, äußerten einige Experten ethische Bedenken, ob sich Patienten in ausreichender Zahl zukünftig randomisieren lassen würden, d.h. in eine Gruppe mit PET; PET/CT-Diagnostik als auch in eine Kontrollgruppe ohne PET; PET/CT-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-Diagnostik einzelnen Patienten vorzuenthalten. Demzufolge sind für die Erprobung auch Studiendesigns zu prüfen, bei denen alle Patienten eine PET; PET/CT-Untersuchung bekommen.

Darüber hinaus stehen in Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung (wie z.B. Strategie-, Interaktions-, Diskordanzdesign) welche bei der Entwicklung des Studienprotokolls in Betracht gezogen werden können.⁸

Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 3 Jahre nicht unter und 5 Jahre nicht überschreiten. Dieses Intervall eines möglichen Beobachtungszeitraumes wurde auf der Basis vorliegender Studien als auch in Hinblick auf die zu untersuchenden Outcome-Parameter festgelegt. So erfordert z.B. der Parameter „überflüssige invasive Diagnostik/ überflüssige Laparotomien“ in der Regel weniger Nachbeobachtungszeit als die Parameter zur Mortalität. Eine mögliche Abweichung vom genannten Zeitkorridor ist ggf. möglich und zu begründen.

Zu § 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Im Rahmen der Studienkonzeption, der Erstellung des Studienprotokolls und der Studiendurchführung sind Qualitätsanforderungen zu definieren bzw. Maßnahmen zu deren Einhaltung zu bestimmen. Diese sind insbesondere zu folgenden Qualitätsaspekten notwendig:

So ist eine adäquate Patientenaufklärung (1.) insbesondere vor Erfragen der Einwilligung zur Teilnahme an der zu entwickelnden Studie zu gewährleisten. Es sind ggf. angemessene Hilfsmittel anzuwenden, die ein adäquates Verständnis der möglichen Studienteilnehmer/innen fördern und diesen somit eine freie und informierte Entscheidung ermöglichen. Voraussichtlich sind in die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem KRK mehrere Fachdisziplinen einzubeziehen (z. B. Onkologie, Chirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin), sodass deren Zusammenar-

⁸ Windeler J., Lange S. (2012): Evidenzbasierung und personalisierte Medizin – ein Widerspruch? Tagungsdokumentation Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer?. Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012

Anlage 2

beit (ggf. auf der Grundlage bestehender Strukturen, wie z. B. interdisziplinärer Tumorboards) erforderlich ist (2.). Studienzentren bzw. ggf. einzelne Personen müssen zudem über die notwendige Fachexpertise zur Behandlung des rezidivierenden KRK auf hohem Qualitätsniveau verfügen. Die weitestmögliche Standardisierung sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention (3.) sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie dient insbesondere der Eingrenzung möglicher Störgrößen im Hinblick auf die Rückführbarkeit der Studienergebnisse bzw. der Ergebnisunterschiede zwischen Intervention und Vergleichsintervention. Damit soll erreicht werden, dass die Ergebnisse bzw. mögliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen auf die PET; PET/CT-Diagnostik und nicht auf andere Aspekte des multimodalen Geschehens im Rahmen der untersuchten diagnostisch-therapeutischen Einheit zurückzuführen sind. Ein nachvollziehbarer und prüfbarer Screening-Prozess für die Studie in Frage kommender Patientinnen und Patienten ist in jedem Zentrum zu etablieren (4.). So soll sichergestellt sein, dass eine mögliche Selektionsverzerrung durch ein ansonsten ggf. willkürlich durchgeführtes Screening vermieden wird.

Weitere Vorkehrungen zur Verhinderung des Auftretens der verschiedenen Verzerrungsmöglichkeiten sollen vorgesehen und durch entsprechende Vorgaben angemessen sichergestellt werden (5.). Hier sind insbesondere die verdeckte Gruppen-Zuordnung bei der Randomisierung von Studienteilnehmern/-innen und eine zentrale Randomisierung zu gewährleisten. Eine Verblindung unterschiedlicher Gruppen von Beteiligten (wie z.B. Studienteilnehmer/-innen, onkologisch verantwortliche Ärzte/ Ärztinnen, Radiologen/Radiologinnen, Nuklearmedizinern/ Nuklearmedizinerinnen, Chirurgen/ Chirurginnen, Verantwortliche für die Outcome-Erfassung und statistische Auswertung etc.) sollen so weit als möglich und vertretbar umgesetzt werden. Im Rahmen der Protokollerstellung soll geprüft werden, ob Zwischenauswertungen, ein Safety Board oder Elemente eines adaptiven Designs vorgesehen bzw. eingerichtet werden sollen.

Genauere Festlegungen zu Qualitätsanforderungen sollen im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution nach 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden.

Zu § 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen, damit eine breite Rezeptionsmöglichkeit sichergestellt ist. Ein Höchstmaß an Transparenz in Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und in Bezug auf die Ergebnisse ist erforderlich. Der im Grundsatz bekannten und national wie international diskutierten Thematik von Transparenzmängeln und Publikations-Bias (selektiver Veröffentlichung von Studien/ Studienergebnissen) ist entsprechend zu begegnen. Dazu dient sowohl die Publikation des Studienprotokolls in einer wissenschaftlichen Zeitschrift („Peer-Review-Verfahren“), als auch die Registrierung der Studien in einschlägigen Registern wie z.B. "<http://clinicaltrials.gov/>". Darüber hinaus ist jüngst nochmals deutlich geworden,⁹ dass die Publikation einzelner Aufsätze in wissenschaftlichen Fachzeitschriften evtl. nicht ausreichen kann, um möglichst umfassende Transparenz zu gewährleisten. So soll ein vollständiger Studienbericht entsprechend internationaler Kriterien wie z.B. die ICH-E3 Guideline¹⁰ erstellt werden. Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zur Durchführung, wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festzulegen.

⁹ Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med. 2013 Oct;10(10):e1001528

¹⁰ International Conference on Harmonisation (ICH): Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3. Internet (Zugriff 13.03.2014): <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

Anlage 2

Zu § 7 Konkretisierung der Eckpunkte im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung

Im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung ist eine Konkretisierung und sofern erforderlich Modifikation sämtlicher Eckpunkte von § 1 bis § 6 der Erprobungsstudie durch die noch zu beauftragende unabhängige wissenschaftliche Institution vorzunehmen, was im Einzelnen zu begründen ist. Die in § 1 bis § 6 gefassten Eckpunkte und die damit verbundenen Anforderungen gilt es dabei zu beachten. Es kann allerdings davon abgewichen werden, soweit eine entsprechende wissenschaftliche Begründung dies erforderlich macht, um die Erprobung erfolgreich durchführen zu können.

3 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

4 Verfahrensablauf

[wird durch GF eingefügt]

5 Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen zunächst keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten. Mit Fertigstellung des Studienprotokolls ist die Entstehung von Bürokratiekosten nochmals zu prüfen.

6 Fazit

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

7 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerFO

Es soll eine Schätzung der Kosten zur Studiendurchführung (studienbedingter Mehraufwand der Studienzentren und zentrale Leistungen zur Durchführung der Studie, inklusive vorbereitenden Arbeiten, Erstellung des Studienprotokolls, Monitoring, Auswertung und Veröffentlichung) erstellt werden. Diese soll, ausgehend vom Studienprotokoll, auf einer nachvollziehbaren Grundlage durchgeführt werden. In Bezug auf die Personalkosten sind dabei die dem erforderlichen Qualifikationsniveau der an der Durchführung der Studie Beteiligten zuzurechnenden Vergütungen bzw. den Studienzentren entstehende Kosten zugrunde zu legen. Da eine genaue Kostenkalkulation erst nach Erstellung des Studienprotokolls erfolgen kann, ist an dieser Stelle nur eine erste, sehr grob-orientierende Einschätzung möglich. Diese basiert auf zwei Kenngrößen - der erwarteten Zahl an Studienteilnehmern sowie den geschätzten Kosten pro Studienteilnehmer/in.

In Bezug auf die erwartete Zahl der Studienpopulation wird anhand der vorangegangenen, bereits oben diskutierten RCT^{5,6} von ungefähr N=400 als grob-orientierende Vorabschätzung ausgegangen.⁶ Die genaue Fallzahlplanung wird erst mit dem Studienprotokoll vorliegen.

Internen Abschätzungen zufolge, die durch das IQWiG auf der Grundlage von Kostenschätzungen von Koordinationszentren klinischer Studien verfügbar sind, könnten Kosten von rund 3.000 Euro pro Patient/in erwartet werden. Die erwarteten Kosten pro Patient/in für eine onkologische Phase III-Studie mit vergleichsweise anspruchsvollen Designvoraussetzungen wurden in einem ande-

Anlage 2

ren Kontext auf rund 5.000 US-Dollar geschätzt (Lewin Group 2005¹¹). Berücksichtigt man zusätzlich einen Faktor von rund 0,7 für eine Umrechnung von US-Dollar in Euro und eine jährliche Inflationsrate von rund 3% (Daten aus 2003 auf 2014 hochgerechnet), so ergeben sich daraus geschätzte Kosten in einer grob-orientierenden Größenordnung von rund 4.550 Euro pro Patient/in.

Mithin ergäben sich unter Berücksichtigung sehr erheblicher Unsicherheiten in Bezug auf viele Faktoren (u. a. die Zahl der Studienzentren, Umfang der Dokumentation, Häufigkeit der Visiten, Intensität des Monitoring, Kosten für Probandenversicherungen, besondere gesetzliche Anforderungen etc.) Studienkosten zwischen rund 1,2 Millionen Euro und rund 1,8 Millionen Euro, die lediglich eine erste, grob-orientierende Größenordnung darstellen können. Die Studienkosten decken den studienbedingten Mehraufwand bzw. Kosten der wissenschaftlichen Auswertung und Begleitung ab. So sind z.B. durch den Einsatz von Tracern möglicherweise besondere Auflagen durch das Arzneimittelgesetz zusätzlich zu beachten, deren Aufwand in dieser Schätzung noch nicht gesondert berücksichtigt ist. Darunter können z. B. die Einholung der Zustimmung verschiedener Landesbehörden, besondere Monitoring-Auflagen etc. subsummiert werden.

Erst das Studienprotokoll von der noch zu beauftragenden wissenschaftlichen Institution wird präzisere Kostenschätzungen ermöglichen.

¹¹ The Lewin Group. 2005. Guidance document for implementing effective cancer clinical Trials. <http://accrualnet.acscreativeclients.com/resources/GuidanceDocument.pdf> (Zugriff: 01.10.2013)

A-3.3.2 Position GKV-SV/KBV

Position GKV-SV / KBV

Anlage 1

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber- und/oder Lunge

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie folgt zu fassen:

I.

„§ 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalem Karzinom bei denen eine Resektion von Leber- und/oder Lungenmetastasen sinnvoll erscheint (Population), durch Einsatz der PET/CT (Intervention) gegenüber einer Entscheidungsfindung ohne PET/CT (Vergleichsintervention) patientenrelevante Endpunkte (Outcome) positiv beeinflusst werden können und somit ein Nutzen der PET/CT nachgewiesen werden kann.

§ 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

(1) Bei der Intervention handelt es sich um die Bildgebung mit einem integrierten PET/CT-Scanner.

(2) Die angemessene Vergleichsintervention ist die Bildgebung mit Computertomographie (CT).

(3) Weitere dem diagnostischen Standard entsprechende diagnostische Verfahren sollen im Rahmen der Anwendung von Intervention und Vergleichsintervention in gleicher Weise angewandt werden. Die Einbeziehung weiterer Vergleichsinterventionen in die Erprobung ist nicht notwendig.

§ 3 Endpunkte

(1) In der Erprobungsstudie sind patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu erheben.

(2) Als primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt zu definieren, der die Mortalität und relevante Aspekte der Morbidität und gesundheitlichen Lebensqualität umfasst. Dabei sind die mit den in der Studie im Rahmen der Intervention und Vergleichsintervention

verbundenen Therapie- und Diagnostikverfahren verknüpften Komplikation und andere unerwünschte Wirkungen zu berücksichtigen.

(3) Der primäre Endpunkt nach Abs. 2 ist so zu bestimmen, dass mit Hilfe der Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt eindeutig entschieden werden kann, ob die Intervention der Vergleichsintervention entsprechend § 4 Abs. 1 Satz 3 überlegen ist. Hierfür ist alleine die endpunktbezogene Bewertung des primären Endpunktes maßgeblich. Eine Überlegenheit der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention ist dann gegeben und gilt als belegt, wenn in Bezug auf den primären Endpunkt eine Überlegenheit der Intervention festgestellt wird.

(4) Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich möglich, sofern diese hinreichend validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt.

§ 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. In der Studie ist eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET/CT entsprechend § 2 Abs. 2 vergleichend zu untersuchen. Das Design der Erprobungsstudie muss geeignet sein, eine Überlegenheit der zu erprobenden Methode gegenüber der in der Studie definierten Vergleichsintervention gemäß § 2 Abs. 2 in Bezug auf die primären Endpunkte der Erprobungsstudie gemäß § 3 Abs. 2 und 3 zu belegen.

(2) Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 3 Jahre nicht unterschreiten und 5 Jahre nicht überschreiten.

§ 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Die einschlägigen gesetzlichen Regelungen und die Regelungen guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis sind zu berücksichtigen. Im Rahmen der Studienkonzeption gemäß 2. Kapitel § 25 Abs. 2 sind Qualitätsanforderungen zu folgenden Qualitätsaspekten zu definieren und es ist sicherzustellen, dass deren Einhaltung im Rahmen der Studiendurchführung gewährleistet wird:

1. Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen und Patienten,
2. Strukturqualitätskriterien für Studienzentren, sowohl bezogen auf die Ausstattung als auch bezogen auf die Personalqualifikationen; eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist vorzusehen,
3. die adäquate Definition standardisierter Vorgehensweisen sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie,
4. nachvollziehbares Screening für eine Studie in Frage kommender Patientinnen und Patienten in den Studienzentren.
5. Es sind Vorkehrungen zu treffen, die einer möglichen Verzerrung (Bias) der Ergebnisse entgegen wirken (insbesondere Verdeckung der Zuordnung bei der Randomisierung, Verblindung soweit möglich).

Anlage 1

§ 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

(1) Die Methoden und Ergebnisse der Erprobung (der Erprobungsstudie) sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen, damit eine breite Rezeptionsmöglichkeit sichergestellt ist. Ein Höchstmaß an Transparenz in Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und in Bezug auf die Ergebnisse ist erforderlich.

(2) Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festzulegen.

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

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

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

3

Position GKV-SV / KBV



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Richtlinie auf
Erprobung von neuen Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden:
Positronenemissionstomographie/
Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über
die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber-
und/oder Lunge**

Vom TT. Monat 2014

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V.....	14
4	Verfahrensablauf	15
5	Bürokratiekosten	16
6	Fazit	16
7	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerfO.....	17

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.

Auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V überprüft der 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, beschließt der G-BA entsprechend der Vorgabe des § 137c Abs. 1 Satz 3 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Zu § 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/CT beim rezidivierendem 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 19.12.2006 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 vorgelegt¹.

Das IQWiG gelangt dabei zu dem Fazit, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierendem kolorektalem 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.“¹ (S. xix). Einschränkend wird dabei u. a. das häufig hohe Verzerrungspotenzial der vorliegenden Studien vermerkt.

Auf dieser Grundlage und ergänzend auf der Grundlage weiteren Beratungen kommt der G-BA zu der Bewertung, dass der Nutzen der PET; PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom nicht belegt ist, die Methode jedoch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bzw. das Potenzial zur Erprobung aufweist, sofern auch entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 4. VerFO eine zur Nutzenbewertung geeignete Studie auf der Grundlage der formulierten Eckpunkte geplant und durchgeführt werden kann. Insbesondere ist, auf Grundlage einer aktuellen Recherche, die das IQWiG auf Bitte des G-BA diesbezüglich angestellt hat, auch nicht erkennbar, dass eine solche Studie sich bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befindet, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerFO nicht in Betracht kommt.

Insbesondere bezogen auf die spezifische Indikation einer PET; PET/CT-Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalem Karzinom zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion (insbesondere von Lebermetastasen) wird die Relevanz der Fragestellung auch in einem Sachverständigengespräch (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) bestätigt. Zu dieser Fragestellung liegen bereits randomisierte, kontrollierte Studien vor bzw. sind diese bekannt, die jedoch noch keine Entscheidung zum Nutzen erlauben. Die Gründe hierfür sind in Unzulänglichkeiten der Studien bzw. deren Durchführung zu suchen, die sowohl in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom² (S. 151 ff.) als auch im Abschlussbericht des IQWiG¹ (S. 126 f.) beschrieben bzw. diskutiert wurden. Bei der

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.

durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution zu konzipierenden Erprobungsstudie, entsprechend 2. Kapitel § 25 Verfo) sind diese Problematiken zu berücksichtigen.

Unbeschadet weiterer denkbarer Anwendungsfelder der PET; PET/CT bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf Vorliegen eines Rezidivs eines kolorektalen Karzinoms oder eines bereits bestätigten Rezidivs (rKRK) ist die Fragestellung nach der weiteren Therapie bei Patientinnen oder Patienten mit einer vorliegenden, aber eingeschränkten Metastasierung von besonderer Relevanz. Die Zielsetzung einer erweiterten Bildgebung mit PET; PET/CT bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Metastasierung auf der Grundlage vorausgegangener Diagnostik auf Leber und/oder Lunge beschränkt erscheint und deren Metastasen kurativ resektabel erscheinen (ggf. nach Durchführung einer neo-adjuvanten Therapie), ist es insbesondere, ggf. vorhandene weitere Metastasen außerhalb von Lunge und/oder Leber oder innerhalb von Lunge/Leber zu entdecken, wodurch eine kurative Resektabilität nicht mehr gegeben erschiene, so dass diese Patientinnen und Patienten dann auf der Grundlage solcher Befunde palliativ bzw. systemisch behandelt würden.

Bei Patientinnen und Patienten mit (rezidiviertem) kolorektalen Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-)reseziert werden konnten, wurden in der Vergangenheit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50% beobachtet² (S. 149, Tabelle 8). Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen werden auf rund 25 bis 40% geschätzt, während diese Rate bei nicht operierten Patienten, zumindest in einer Studie, lediglich bei gut 3% lag²(S. 150). Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen, 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 Metastasenresektion³. 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 (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) (deutlich wurde. Eingriffe zur Metastasenresektion sind jedoch auch, zumindest in Bezug auf Lebermetastasen, mit einem erheblichen, zwischen 2 und 8% geschätzten peri-operativen Mortalitätsrisiko verbunden²(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 wesentlich ohne eine vorherige Bildgebung mit PET bzw. PET/CT erreicht. Ob und welche (anderen) Bildgebungs- oder anderen Diagnoseverfahren im Rahmen der Entscheidungsfindung angewandt wurden ist vielfach unklar.

² S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL;

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.

Anlage 1

Es ist demnach das wesentliche und relevante Ziel einer erweiterten Bildgebung, möglichst alle Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die durch eine Metastasenresektion in Lunge/Leber patientenrelevante Vorteile erlangen und diese zielgenau von denjenigen abzugrenzen, die keine Vorteile erlangen, aber dennoch den Risiken eines Eingriffs ausgesetzt sind. Die Beantwortung der Frage ob dies mit Hilfe der PET; PET/CT besser als bei einer Vorgehensweise ohne PET; PET/CT möglich ist, bildet das Ziel der Erprobung.

Die Studie soll mit erwachsenen (>18 Jahre) Patientinnen/Patienten durchgeführt werden. Patientinnen/Patienten, die im Zeitraum von bis zu 4 Wochen vor einer zu planenden Prüfintervention (PET/CT oder Vergleichsintervention) eine systemische Chemo- oder Antikörpertherapie erhalten haben, sollen jedoch nicht eingeschlossen werden² (Abschnitt 7.4.2.3.2), da die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse der PET; PET/CT besteht. Patientinnen/Patienten bei denen eine gesundheitliche Situation (z. B. Komorbiditäten) vorliegen, die entweder in Bezug auf die PET/CT oder in Bezug auf die die Vergleichsintervention oder in Bezug auf beide das erhebliche Risiko einer Verfälschung der Befunde ergeben, sollen ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Die Anwendung von Ausschlusskriterien soll darüber hinaus auf das notwendige Maß beschränkt bleiben, um ein möglichst verzerrungsfreies Abbild von der Population der Patientinnen bzw. Patienten in der Regelversorgung zu erhalten

Zu § 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

Bei der Intervention handelt es sich um die Bildgebung mit PET; PET/CT mit der Zielstellung der Detektion von Fernmetastasen außerhalb von Leber oder Lunge, sowie die Detektion von Metastasenlokalisierung und -ausbreitung in Leber oder Lunge. Die Computertomographie (CT) ist als Vergleichsintervention in der Studie zu berücksichtigen, da diese die maßgeblichen Kriterien erfüllt. Sie beinhaltet keine Bildgebung unter Einschluss der PET und entspricht dem diagnostischen und therapeutischen Standard insbesondere da sie eine in Bezug auf die Erreichung der Behandlungsziele, Endpunkte und Zielgrößen der Studie aussichtsreiche Vorgehensweise darstellt, ausweislich hierzu bereits vorliegender Ergebnisse aus bereits durchgeführten Studien. Dem Abschlussbericht des IQWiG (s. insbesondere S. 68)¹ ist, allerdings für die generelle Fragestellung der Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht bzw. die weitere Diagnostik von Rezidiven, zu entnehmen, dass vor allem vergleichende Ergebnisse zur CT vorliegen. Zudem war auch die Vergleichsintervention in den bereits vorliegenden randomisierten Studien insbesondere die CT^{6,7}. Die Notwendigkeit, weitere Vergleichsintervention in die Erprobungsstudie einzubeziehen, besteht in soweit nicht.

Generell ist für alle weiteren Anwendungen von therapeutischen und besonders diagnostischen Methoden so weit als möglich sicherzustellen (s. Ausführungen zu § 5), dass deren im Protokoll zu spezifizierende Anwendung im Rahmen der Anwendung der Intervention bzw. der Vorgehensweise in der Interventionsgruppe als auch bei der Anwendung der Vergleichsintervention bzw. der Vorgehensweise in der Vergleichsgruppe in gleicher Weise erfolgt. Damit soll möglichst sichergestellt werden, dass die Studienergebnisse tatsächlich durch die Intervention bzw. die Vergleichsintervention bestimmt werden.

Es ist sicherzustellen, dass ggf. auch bereits vorliegende, außerhalb der Studie angefertigte, PET- PET/CT- oder PET/MRT-Bildgebungsbefunde keinen Einfluss auf die Vorgehensweise im Rahmen der Vergleichsintervention haben. Im Rahmen des Sachverständigengesprächs (s. Anlage 2) ist deutlich geworden, dass die PET/CT-Bildgebung mit Hilfe eines Kombinationsgerätes erfolgen sollte und eine alleinige PET-Untersuchung nicht ausreicht. Weitere Diagnoseverfahren (z. B. geeignete Formen der

Leber-Sonographie zur Detektion und Beschreibung von Lebermetastasen oder Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchungen) können ergänzend sowohl im Rahmen der Vorgehensweisen unter Einschluss von PET/CT als auch im Rahmen der Vergleichstherapie vorgesehen werden.

Zur Lokalthherapie von Fernmetastasen soll ausschließlich deren Resektion im Rahmen der Studie vorgesehen werden. Andere lokale bzw. loko-regionale Behandlungsverfahren sollen nicht angewandt werden. Die weitere Therapie nach Metastasenresektion bzw. alternativ zur Resektion, falls eine Metastasenresektion nicht durchgeführt wird (systemische oder adjuvant-systemische Therapie) soll so weit wie möglich im Rahmen des Studienprotokollens spezifiziert werden.

Bei PET/CT- Geräten, mit denen die Untersuchung durchgeführt wird, handelt es sich um Medizinprodukte, die für die Durchführung der Untersuchung unverzichtbar sind, sodass die Anwendung der Methode maßgeblich auf deren Einsatz entsprechend § 137e Abs. 6 SGB V basiert.

Zu § 3 Endpunkte

Die Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität entspricht den Grundprinzipien evidenzbasierter Medizin und Erkenntnisse zu diesen Endpunkten sind insbesondere Grundlage der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (2. Kapitel § 11 Abs. 7 VerfO).

Damit die zu planende und durchzuführende Erprobungsstudie ihren Zweck im Rahmen der Nutzenbewertung erfüllen kann, ist ein konfirmatorisches Studiendesign erforderlich. Die Festlegung eines primären Endpunktes dient hierbei dazu eine Studienhypothese zu formulieren, die in Verbindung mit der Festlegung statistischer Parameter zur Absicherung gegen Zufallsfehler auch eine Fallzahlplanung ermöglicht. Insgesamt ist damit zu gewährleisten, dass es die Studie nach deren Abschluss sicher ermöglicht, zu bestimmen, ob die PET;PET/CT in Bezug auf die in § 1 formulierte Fragestellung gegenüber der gemäß § 2 festgelegten Vergleichsintervention überlegen ist oder nicht. Hierzu ist es, gemäß biometrischer bzw. statistischer Gesetzmäßigkeiten, auch notwendig für den primären Endpunkt im Hinblick auf die möglichen Ergebnisunterschiede (bzw. deren Ausmaß) zwischen Intervention und Vergleichsintervention festzulegen, welche jeweils als Überlegenheit, Gleichwertigkeit (Äquivalenz oder Nicht-Unterlegenheit) oder Unterlegenheit zu betrachten sind.

In Bezug auf Fragestellungen zu Diagnostik und Therapie rezidivierender kolorektaler Karzinome ist die Mortalität (krankheitsbezogene bzw. -verursachte Mortalität oder Gesamtmortalität) insgesamt eine wesentliche Zielgröße, insofern hier der Versuch unternommen wird, die ungünstige Prognose in Bezug auf die weitere Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Dies ist insbesondere auch das Ziel der Resektion von Leber- und/oder Lungenmetastasen, da für selektierte Patientinnen und Patienten hierdurch eine erhebliche Verbesserung der Lebenserwartung resultieren kann (s. Ausführungen zu § 1). Zugleich sind Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten grundsätzlich ebenfalls von großer Bedeutung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann dabei sowohl generisch, d. h. mit krankheitsübergreifend eingesetzten Instrumenten als auch mit nur krankheitsspezifisch eingesetzten Instrumenten gemessen werden. Betreffend des spezifischen Kontextes der Fragestellung der Erprobung sind die Belastungen durch die Therapieverfahren selbst von erheblicher Bedeutung, sowohl bezogen auf Komplikationen operativer Eingriffe (Metastasenresektion) bis hin zu peri-operativer Mortalität als auch bezogen auf Komplikationen und Beeinträchtigungen durch andere (Folge-

)Therapien, z. B. Chemotherapien. Die Relevanz eines primären Endpunktes, der diese Effekte in geeigneter Weise durch Bildung eines kombinierten Endpunktes unter Einbeziehung der Mortalität erfasst, wird auch in Betrachtung des erhofften Nutzens der Anwendung der PET/CT deutlich, der auch den bereits durchgeführten Studien zugrunde lag: Einer spezifischeren Auswahl von Patientinnen und Patienten für eine Metastasenresektion, von der eine Reduktion der Belastungen durch diese Eingriffe erhofft wird. Eine bloße Zählung der resultierenden Eingriffshäufigkeiten unter dem Einfluss der Intervention bzw. der Vergleichsintervention ist als primärer Endpunkt alleine nicht geeignet und auch eine qualitative Bewertung der jeweiligen Eingriffe als angemessen oder unangemessen bzw. vergeblich (*futile*) reicht nicht aus, da hierzu die Kenntnisse über die Angemessenheit der Indikationsstellung zur Metastasenresektion nicht ausreichend erscheinen. Insofern die Indikationsstellung durch die Intervention (PET/CT) bzw. durch die Vergleichsintervention ja gerade in spezifischer Weise beeinflusst werden wird, ist auch die Ermittlung der Folgen für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der jeweils ggf. unterschiedlichen Zuweisung der Patientinnen und Patienten zu einer Metastasenresektion und ggf. nachfolgender Therapien bzw. einer gegenüber der Metastasenresektion alternativen Vorgehensweise (insbesondere systemische Therapien) erforderlich. Dies ist im Kontext der Operabilitätsbeurteilung mit Hilfe der Intervention (PET/CT) insbesondere auch deshalb zu berücksichtigen, da eine Einschränkung der Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die eine Metastasenresektion einen potenziell erheblichem Gewinn an Lebenszeit bedeuten kann, besonders gut abgesichert sein muss. Dies ist auch im Hinblick auf eine ggf. bereits im Vorfeld, d. h. vor Anwendung der Intervention bzw. Vergleichsintervention erfolgte Diagnostik des Rezidivs und generell bei der Definition der protokollgemäßen Behandlung im Rahmen der Studie (s. Ausführungen zu § 5) zu beachten. Auch wenn die Erprobungsstudie gemäß dieser Richtlinie, insbesondere bezogen auf im Rahmen der Intervention bzw. Vergleichsintervention gleichartige zusätzliche Diagnostik zur Rezidivbeurteilung (s. Ausführungen zu § 2), nicht geeignet ist, eine definitive Klärung der Indikationskriterien für die Metastasenresektion beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom herbeizuführen, so kann doch die Versorgungsrelevanz der Erprobungsstudie durch Berücksichtigung der genannten Aspekte erheblich erhöht werden.

Unter Beachtung der Vorgaben zu dem primären Endpunkt ist eine Erprobungsstudie realisierbar, die es erlaubt die mögliche Überlegenheit der Intervention (PET/CT) gegenüber der Vergleichsintervention zu belegen, indem in der Bestimmung dieses primären Endpunktes z. B. eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Mortalität und zugleich eine Überlegenheit in Bezug auf die Morbidität nachgewiesen wird. In jedem Falle ist es erforderlich, wie in der Erprobungsrichtlinie formuliert, dass insgesamt eine Überlegenheit der Intervention (PET/CT) gegenüber der Vergleichsintervention belegt werden kann.

Zusätzlich können sekundäre Endpunkte im Rahmen der Erprobungsstudie erhoben werden, diese sind jedoch für die auf der Grundlage der Ergebnisse der Erprobungsstudie beruhende Nutzenbewertung insofern nicht relevant, als dass mit Hilfe der Ergebnisse zu diesen Endpunkten ein ggf. aufgrund der Ergebnisse zu dem primären Endpunkt fehlender Nachweis der Überlegenheit nicht in Frage gestellt werden kann. Die Definition des primären Endpunktes im Rahmen der Erprobungsstudie ist demnach generell so auszugestalten, dass mit den Studienergebnisse eindeutig entschieden werden kann, ob der Nutzen der Intervention bzw. Methode im Rahmen der Fragestellung, der die Erprobung gilt, vorliegt.

Der Nachweis einer Überlegenheit der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention im beschriebenen Sinne ist für die Erprobungsstudie im Rahmen der Erprobung schon deshalb erforderlich, da die Feststellung des Potenzials der Methode entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO, ihrerseits gestützt auf Begründungszusammen-

hänge der gesetzlichen Neufassung der §§ 137 c und 137 e SGB V durch das GKV-Versorgungsstrukturgesetz – sowie der generell gerechtfertigten Erwartung, dass neue Methoden gegenüber bereits bestehenden eine Verbesserung darstellen - impliziert, dass die Anwendung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode eben das Potenzial einer Verbesserung gegenüber der Anwendung bestehender Methoden bedeuten kann, dies jedoch noch nicht hinreichend belegt ist

Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich möglich, sofern diese validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt. Letzteres ist insbesondere erforderlich, da auch die Ergebnisse zu validierten Surrogatparameter ggf. noch Unsicherheit in Bezug auf den Endpunkt, auf den sie abzielen, vermitteln, sodass deren Verwendung hier einer besonderen Begründung bedarf. Eine solche kann, sofern die Validität der Surrogatendpunkte sichergestellt ist, darin liegen, dass die notwendige Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie (sofern dies durch andere Vorkehrungen im Rahmen der Studie nicht hinreichend möglich ist) durch die Verwendung von Surrogatendpunkten reduziert werden kann. In Bezug auf möglicherweise geeignete Surrogatendpunkte liegen unterschiedliche Äußerungen vor. Einerseits wurde im Rahmen des Sachverständigengesprächs (s. Anlage 2) geäußert, beim kolorektalen Karzinom seien drei Jahre krankheitsfreies Überleben als Surrogat für Mortalität geeignet. Andererseits diskutiert eine aktuelle US-Leitlinie durchaus Probleme im Hinblick auf unterschiedliche Surrogatendpunkte insbesondere bezogen auf das Gesamtüberleben (S. MS-44)⁴. Ob ein Surrogatendpunkt als hinreichend validiert gelten kann, ist auf der Grundlage der hierfür maßgeblichen wissenschaftlichen Standards zu bestimmen. Insbesondere ist die Expertise des IQWiG, das der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragt hatte Verfahren zur Validierung von Surrogatendpunkten in der Onkologie zu bewerten bzw. zu empfehlen, zu berücksichtigen⁵.

Die genaue Gestaltung der Studien in Bezug auf die genannten Sachverhalte und unter Berücksichtigung dieser ist Gegenstand der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 VerO).

Zu § 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Bei der Erprobungsstudie gemäß dieser Richtlinie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Abs. 2 VerO handeln (Studientyp). Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerO ist der Nutzen, soweit möglich, durch solche Studien (Studien der Evidenzstufe I) zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszusprechen, so bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel § 13 Abs. 2 Satz 5 VerO).

Eine solche Begründung ist in der bezeichneten Indikationsstellung der PET; PET/CT nicht erkennbar. Auch eine „andere Interventionsstudie“ (Evidenzstufe I c) entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerO stellt zumindest im vorliegenden Fall keine Alternative dar. Unabhängig davon, welche Studiendesigns im Rahmen dieser Bezeichnung benannt werden könnten, sind diese bedingt durch das Studiendesign einer geringeren

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer. Version 03.2014 (27.01.2014). NCCN.org

⁵ IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. www.iqwig.de

Ergebnissicherheit zuzuordnen, als eine randomisierte, kontrollierte Studie. Es ist nicht ersichtlich, dass die Anwendung eines anderen Studiendesigns/Studientyps Vorteile aufwiese, die einer diesbezüglich adäquat geplanten und durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien nicht ebenso zu eigen wären.

Insbesondere ermöglicht einzig die Randomisierung im Grundsatz den Ausgleich des Einflusses unbekannter Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf die Ergebnisse bzw. die ggf. gefundenen Ergebnisdifferenzen zwischen unterschiedlichen, auch diagnostischen, Vorgehensweisen. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass betreffend der bezeichneten Indikationsstellung und der Anwendung der PET; PET/CT in dieser Indikation bereits 2 randomisierte Studien durchgeführt wurden^{6,7}. Eine nicht-randomisierte Erprobungsstudie wiese, schon auf Grund eines verzerrungsanfälligeren Studiendesigns, nicht die notwendige Ergebnissicherheit auf, um hier die zur Nutzenbewertung notwendige Klarheit zu schaffen.

Somit ist die Erprobungsstudie als randomisierte, kontrollierte Studie durchzuführen, da nur von einer solchen Studie die in 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO geforderten notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode der PET; PET/CT in der bezeichneten Indikation mit hinreichender Sicherheit erwartet werden können.

In Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden stehen unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung:

Zum 1. besteht die Möglichkeit, die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen einer Vorgehensweise unter Einschluss von PET; PET/CT (Interventionsgruppe) oder einer Vorgehensweise ohne Einschluss von PET; PET/CT (Kontrollgruppe, Vergleichsintervention) zuzulassen. Diese Vorgehensweise wird häufig als „Strategie“- oder „Markerdesign“ bezeichnet und entspricht im Wesentlichen einem randomisierten Vergleichsdesign, das bei der Bewertung unterschiedlicher, unmittelbar therapeutischer Behandlungsmethoden, bei Arzneimittel-Studien usw. angewandt wird.

Zum 2. ist ein Studiendesign möglich, bei dem alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zunächst mit beiden Methoden untersucht werden. Nur Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, bei denen die Untersuchungsergebnisse abweichen (bzw. in einem Maße voneinander abweichen, dass die Ergebnisse jeweils ein anderes therapeutisches Vorgehen nahelegen) werden randomisiert und es wird je nach Zulassung entweder entsprechend der Therapieempfehlung der einen oder der anderen Untersuchungsmethode vorgegangen. Dieses Studiendesign wird im Allgemeinen als „Diskordanzdesign“ bezeichnet.

Zum 3. ist ein Studiendesign möglich, in dem die Randomisierung im Hinblick auf unterschiedliche therapeutische Vorgehensweisen wirksam ist, alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer demnach eine der beiden Therapien nach dem Zufallsprinzip erhalten. Bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern wird, unabhängig von der Therapiezuordnung, eine (oder mehrere) interessierende Untersuchungen durchgeführt. Liegen die Ergebnisse der unterschiedlichen, randomisierten, Therapiearme vor, so kann analysiert werden, ob auf der Grundlage von Ergebnissen der inte-

⁶ Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruim 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

⁷ 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).

ressierenden Untersuchungsmethoden Subgruppen der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gefunden werden können, die wesentlich andere Ergebnisse als die Gesamtgruppe aufweisen (Interaktion zwischen Therapie und Diagnostik). Wobei die Wesentlichkeit dieses Unterschiedes in der Regel als entweder (lediglich) „quantitativ“ oder als „qualitativ“ charakterisiert wird. Eine quantitative Interaktion bezeichnet hier ein zwar dem Ausmaß, nicht aber der Richtung nach, wesentlich anderes Ergebnis: die Patientin oder der Patient würden auch bei Berücksichtigung des Untersuchungsergebnisses dieselbe Therapie erhalten wie ohne dessen Kenntnis bzw. Berücksichtigung. Die Identifikation einer „qualitativen“ Interaktion für eine bestimmte Gruppe von Patientinnen und Patienten würde dagegen dazu führen, dass für diese (Sub-)Gruppe gegenüber der Gesamtgruppe von einer anderen Therapie bessere Ergebnisse zu erwarten sein würden. Lediglich eine solche „qualitative“ Interaktion wäre ein Ergebnis, das den Nutzen der interessierenden Untersuchung erwiese. Diese Designvariante wird generell als „Interaktionsdesign“ bezeichnet.

Eine weitere Studiendesignvariante, in der eine Randomisierung zwischen Therapiealternativen nur für eine durch eine vorangegangene Diagnostik vorselektierte („angereicherte“) Gruppe von Patientinnen und Patienten durchgeführt wird („Anreicherungsdesign“) ist für die vorliegende Indikation bzw. Fragestellung nicht verwendbar. Ein solches Design setzt insbesondere voraus, dass sehr belastbare Hinweise für die Nicht-Wirksamkeit einer der therapeutischen Alternativen in der Gruppe der nicht vorselektierten Patientinnen und Patienten vorliegen (selbst dann sind Irrtümer möglich⁸). Dies ist in Bezug auf die vorliegende Fragestellung bzw. Indikation nicht gegeben.

Grundsätzlich sind Studien aller der drei genannten Designvarianten (Marker-basiertes Design, Diskordanz-Design, Interaktions-Design) geeignet, den Nutzen der PET; PET/CT in dem bezeichneten Anwendungsfeld zu belegen bzw. zu widerlegen, und diese Designvarianten unterscheiden sich im Hinblick auf die erzielbare Ergebnissicherheit nicht wesentlich. Im Hinblick auf praktische Aspekte der Studienplanung und Studiendurchführung ist jedoch von Unterschieden auszugehen. So kann zugunsten der Designvariante 2 („Diskordanzdesign“) ggf. angeführt werden, dass hier lediglich die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen die zu vergleichenden Untersuchungsmethoden (relevant) differieren, randomisiert und in Bezug auf die relevanten Endpunkte hin nachbeobachtet werden müssen. Dies kann, insbesondere bei einer hohen Zahl erwarteter konkordanter Befunde, einen erheblichen Vorteil darstellen. Andererseits ist es jedoch notwendig, beide Untersuchungsmethoden (bzw. Intervention und Vergleichsintervention) bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zunächst anzuwenden. Dies gilt auch für die 3. Designvariante („Interaktionsdesign“), da hier alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ebenfalls zu untersuchen sind.

Ein wesentlicher Gesichtspunkt, der sowohl für Designvariante 2 („Diskordanzdesign“) als auch für Designvariante 3 („Interaktionsdesign“) gilt ist mithin, dass hier, zumindest bezogen auf die Intervention PET; PET/CT, Untersuchungen durchgeführt werden müssen, die jedoch im Rahmen von Studien nach diesen Designs nicht handlungsrelevant in Bezug auf die Therapieentscheidung sein können und dürfen. In einer Studie nach dem Diskordanzdesign dürften zumindest die Befunde der PET; PET/CT-Untersuchungen bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die im Rahmen der Randomisierung der Vorgehensweise gemäß der Vergleichsintervention zugelost wurden, nicht zur Findung der Therapieentscheidung herangezogen werden. Bei einer Studie entsprechend dem Interaktionsdesign gälte dies für sämtliche PET; PET/CT-Untersuchungen. Es steht in Frage, ob eine solche Vorgehensweise im Rahmen einer

⁸ Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: one size does not fit all. *J Biopharm Stat.* 2009;19(3):530-42.

Studie realisierbar ist. Die Durchführung der PET; PET/CT-Untersuchung und ihre nicht selten komplexe Befundung ggf. durch mehrere Spezialistinnen oder Spezialisten müsste hier vollständig getrennt von der therapeutischen Entscheidungsfindung erfolgen und die Therapieentscheidung gegenüber den PET; PET/CT-Ergebnissen zuverlässig verblindet werden. Tatsächlich ist zu beobachten, dass Diskordanz- und insbesondere Interaktionsdesign-Studien vorwiegend auf dem Gebiet von „Biomarkern“ (im engeren Sinne von „Labortest“ z. B. auf der Grundlage von Genexpressionsanalysen) durchgeführt werden bzw. bei Untersuchungsmethoden die objektivierbar in einen spezifischen Wert münden oder das Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein einer bestimmten Charakteristik anzeigen, ohne dass im Regelfall eine komplexe Befundung und Bewertung ärztlicher Expertinnen/Experten unmittelbar bezogen auf die diagnostische Intervention im Behandlungsprozess notwendig ist. Auch eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu randomisierten Studien zur PET; PET/CT⁹ weist hier nahezu ausschließlich Studien aus, die gemäß eines „Strategiedesigns“ (Designvariante 1) durchgeführt wurden, wenn auch darauf hingewiesen wird, dass unter den als gegenwärtig in Durchführung befindlichen Studien eine Reihe von Studien das Interaktionsdesign verwendet. Dieses ist jedoch, wie dargelegt, nur dann verwendbar, wenn die Ergebnisse der Untersuchung keinen Einfluss auf die Therapigestaltung haben sollen.

Auf den beschriebenen Grundlagen ist davon auszugehen, dass eine Erprobungsstudie als randomisierte, kontrollierte Studie gemäß der o. g. Designvariante 1 (Strategie- oder Markerbasiertes Design) durchzuführen ist. Es kann jedoch vorgesehen werden, im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 VerFO) die Möglichkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie entsprechend einer der genannten, anderen Designvarianten prüfen zu lassen.

Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 3 Jahre nicht unter- und 5 Jahre nicht überschreiten. Dieses Intervall eines möglichen Beobachtungszeitraumes wurde auf der Basis vorliegender Studien festgelegt. Es kann jedoch vorgesehen werden, im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 VerFO) die Möglichkeit eines ggf. noch abweichenden Beobachtungszeitraumes prüfen zu lassen. Im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung ist hier ohnehin eine konkrete Eingrenzung bzw. Bestimmung vorzunehmen. Eine Festlegung außerhalb des angegebenen Zeitraums bedürfte dabei jedoch einer eingehenden Begründung.

Zu § 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Im Rahmen der Studienkonzeption, der Erstellung des Studienprotokolls und der Studiendurchführung sind Qualitätsanforderungen zu definieren bzw. Maßnahmen zu deren Einhaltung zu bestimmen. Diese sind insbesondere zu folgenden Qualitätsaspekten notwendig: 1. Aufklärung und ggf. Einwilligung der Patientinnen und Patienten, 2. Ein nachvollziehbares Screening ggf. für eine Studie in Frage kommender Patientinnen/Patienten in dem oder den Studienzentren, 3. Definition von Strukturqualitätskriterien für Studienzentren, sowohl bezogen auf die Ausstattung als auch bezogen auf die Personalqualifikationen einschließlich Vorgaben für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, 4. Die adäquate Definition standardisierter Vorgehensweisen sowohl für die In-

⁹ Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröder-Günther M, Grossefänger 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.

tervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie, sowie 5. die Beachtung einschlägiger gesetzlicher Regelungen und Regelungen guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis.

Eine adäquate Patientenaufklärung (zu 1. oben), insbesondere vor Erfragen der Einwilligung zur Teilnahme an der zu entwickelnden Studie, ist zu gewährleisten. Es sind ggf. angemessene Hilfsmittel anzuwenden, die ein adäquates Verständnis der möglichen Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen fördern und diesen somit eine freie und informierte Entscheidung zu ermöglichen. Ein nachvollziehbarer und prüfbarer Screening-Prozess (zu 2. oben) ggf. für eine Studie in Frage kommender Patientinnen und Patienten ist in jedem Zentrum zu etablieren. Damit soll sichergestellt werden, dass die mögliche Verzerrung durch ein ansonsten ggf. willkürlich durchgeführtes Screening vermieden wird. Voraussichtlich sind (zu 3. oben) in die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rKRK mehrere Fachdisziplinen einbezogen (z. B. Onkologie, Chirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin), sodass deren Zusammenarbeit (ggf. auf der Grundlage bestehender Strukturen, wie z. B. interdisziplinärer Tumorboards) erforderlich ist. Studienzentren bzw. ggf. einzelne Personen müssen zudem über die notwendige Fachexpertise zur Behandlung des rKRK auf hohem Qualitätsniveau verfügen. Auch aufgrund der Ergebnisse des Sachverständigengespräches (s. Anlage 2) ist vorzusehen, dass im Rahmen der Studie nur PET/CT-Kombinationsgeräte zur Anwendung gelangen. Die weitest mögliche Standardisierung sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie (z. B. der Kriterien zur Beurteilung der Operabilität bei geplanter Metastasenresektion) dient zum einen einer qualitativ gesicherten Versorgung im Rahmen der Studien sowie insbesondere der Eingrenzung möglicher Störgrößen im Hinblick auf die Rückführbarkeit der Studienergebnisse bzw. der Ergebnisunterschiede zwischen Intervention und Vergleichsintervention. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung einer Metastasenresektion zumindest auf der Grundlage dazu bisher vorliegender Ergebnisse eine erhebliche Verlängerung der Lebenszeit verspricht, allerdings abhängig von der angemessenen Auswahl der Patientinnen und Patienten (s. Ausführungen zu § 1). Hierbei sind auch die aus der Erfahrung mit den bereits durchgeführten, vergleichenden, randomisierten Studien gewonnenen Erkenntnisse zu berücksichtigen. So wird im IQWiG-Abschlussbericht (S. 113)¹ in Bezug auf die Studie von Ruers et al.⁶ darauf hingewiesen, dass das „[...] Beratungskomitee der Studie [...] bereits zu Beginn der Studie davon ab[riet], die PET-Ergebnisse entscheidungsleitend zum weiteren Management der Patienten (Operation oder nicht) heranzuziehen“. In der Studie Moulton et al. (2011)⁷ wurden in jedem Studienarm annähernd 93% der Patientinnen und Patienten operiert (Lebermetastasenresektion). Eine sorgfältige Abwägung zur Indikationsstellung ist daher, auch vor dem Hintergrund der generellen Rationale des Einsatzes der PET/CT, von der her eher eine weitere Einschränkung der Indikation zu erwarten ist, bei der Konzeption und Protokollerstellung zur Erprobungsstudie Rechnung zu tragen.

Eine Verblindung unterschiedlicher Gruppen von Beteiligten (Studienteilnehmer/-innen, onkologisch verantwortliche Ärzte/Ärztinnen, Radiologen/Radiologinnen, Nuklearmedizinern/ Nuklearmedizinerinnen, Chirurgen/Chirurginnen, Verantwortliche für die statistische Auswertung) soll so weit als möglich und vertretbar umgesetzt werden. Weitere Vorkehrungen zur Verhinderung des Auftretens von Verzerrungen (insbesondere die verdeckte Gruppen-Zuordnung bei der Randomisierung von Studienteilnehmern/-innen und eine zentrale Randomisierung) sollen vorgesehen und durch entsprechende Vorgaben angemessen sichergestellt werden. Im Rahmen der Protokollerstellung soll geprüft werden, ob Zwischenauswertungen, ein Safety Board oder Elemente eines adaptiven Designs vorgesehen bzw. eingerichtet werden sollen.

Genauere Festlegungen zu Qualitätsanforderungen sollen im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution nach 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden.

Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer die nicht an der Erprobung teilnehmen, die Methode, der die Erprobung gilt, aber dennoch anwenden, wird der G-BA ggf. nach Vorlage der der Studienkonzeption bzw. des Studienprotokolles entsprechend § 137e Abs. 2 Satz 3 bzw. nach 2. Kapitel § 22 Abs. 1 Satz 4 VerfO in einer Richtlinie nach § 137 SGB V regeln.

Zu § 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobung (der Erprobungsstudie) sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen, damit eine breite Rezeptionsmöglichkeit sichergestellt ist. Ein Höchstmaß an Transparenz in Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und in Bezug auf die Ergebnisse ist erforderlich. Der im Grundsatz bereits gut bekannten und national wie international diskutierten Thematik von Transparenzmängeln und Publikations-Bias (selektiver Veröffentlichung von Studien/Studienresultaten) ist entsprechend zu begegnen. Dazu dient sowohl die Publikation des Studienprotokolls in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift („peer Review-Verfahren“), als auch die Registrierung der Studien in einschlägigen Registern klinischer Studien. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift ist notwendig. Darüber hinaus ist jüngst erneut deutlich geworden¹⁰, dass die Publikation einzelner Aufsätze in wissenschaftlichen Fachzeitschriften u. U. nicht ausreicht. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline¹¹) ist notwendig. Darüber hinaus sollte die Publikation dieses Studienberichts oder einer Dokumentation, die wesentlich denselben Informationsumfang aufweist, ebenfalls vorgesehen werden. Zudem sollte auch die Publikation (anonymisierter) Daten ggf. erwogen werden.

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festzulegen.

3 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

¹⁰ Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med. 2013 Oct;10(10):e1001526

¹¹ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3.

Anlage 1

4 Verfahrensablauf

[wird später eingefügt]

5 Bürokratiekosten

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.

6 Fazit

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

7 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 Verfo

Es soll eine Schätzung der Kosten der Studiendurchführung (studienbedingter Mehraufwand der Studienzentren und zentrale Leistungen zur Durchführung der Studie, inklusive vorbereitenden Arbeiten, Monitoring, Auswertung und Veröffentlichung) durchgeführt werden. Diese soll, ausgehend vom Studienprotokoll, auf einer nachvollziehbaren Grundlage durchgeführt werden. In Bezug auf die Personalkosten sind dabei die dem Qualifikationsniveau der an der Durchführung der Studie Beteiligten (in Bezug auf die jeweils diesem Qualifikationsniveau zuzuordnenden Tätigkeiten) zuzurechnenden Vergütungen bzw. den Studienzentren entstehende Kosten zugrunde zu legen. Weitere, darüber hinausgehende, Zahlungen sind nicht zu berücksichtigen.

Da eine genaue Kostenkalkulation erst nach Erstellung des Studienprotokolls erfolgen kann, ist nur eine erste, sehr grob-orientierende Einschätzung möglich. Diese basiert auf zwei Kenngrößen: der erwarteten Zahl an Studienteilnehmern sowie den geschätzten Kosten pro Studienteilnehmer.

In Bezug auf die erwartete Zahl der Studienteilnehmer wird von ungefähr 400 als grob-orientierende Vorabschätzung ausgegangen (entsprechend der Zahl der in die PET-CAM-Studie eingeschlossenen Patientinnen bzw. Patienten).

Internen Abschätzungen zu Folge, die durch das IQWiG auf der Grundlage von Kostenschätzungen von Koordinationszentren klinischer Studien übermittelt wurden, könnten Kosten von rund 3.000 Euro pro Patientin bzw. Patient erwartet werden. Die erwarteten Kosten pro Patientin bzw. Patient für eine onkologische Phase III-Studie, mit vergleichsweise anspruchsvollen Designvoraussetzungen, wurden in einem anderen Kontext auf rund 5.000 US-Dollar geschätzt (Lewin Group 2005¹², Exhibit ES-1). Berücksichtigt man zusätzlich einen Faktor von rund 0,7 für eine Umrechnung von US-Dollar in Euro und eine jährliche Inflationsrate von rund 3% (Daten aus 2003 auf 2014 hochgerechnet), so ergeben sich geschätzte Kosten pro Patientin oder Patient in einer grob-orientierenden Größenordnung von rund 4.550 Euro.

Mithin ergäben sich voraussichtlich, unter Berücksichtigung sehr erheblicher Unsicherheiten in Bezug auf viele Faktoren (u. a. Zahl der Studienzentren, Umfang der Dokumentation, Häufigkeit der Visiten, Intensität des Monitoring, Kosten für Probandenversicherungen, besondere gesetzliche Anforderungen etc.) Studienkosten (studienbedingter Mehraufwand bzw. Kosten der wissenschaftlichen Auswertung und Begleitung) zwischen rund 1,2 Millionen Euro und rund 1,8 Millionen Euro, die lediglich eine erste, grob-orientierende Größenordnung darstellen können.

¹² The Lewin Group. 2005. Guidance document for implementing effective cancer clinical Trials. <http://accrualnet.acscreativeclincials.com/resources/GuidanceDocument.pdf> (Zugriff: 01.10.2013)

A-3.4 Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Erp-RL: Rezidiverkennung

A-3.4.1 Position DKG/PatV

Anlage 2

Position DKG / PatV

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie folgt zu fassen:

I.

„§ 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Die Erprobungsstudie geht im Rahmen einer abgestuften Diagnostik der Fragestellung nach, welche Effektivität die PET; PET/CT bei Patienten/Patientinnen mit kolorektalem Karzinom (KRK) bei begründetem Verdacht auf Rezidiv hat. Es handelt sich dabei um Patienten mit kolorektalem Karzinom nach R0-Resektion mit begründetem Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Anstiegs mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik gemäß diagnostischem Standard.

§ 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

(1) Die Intervention soll dem diagnostischen Standard entsprechen und zusätzlich eine PET; PET/CT beinhalten. In der Interventionsgruppe soll – ausgehend von der konventionellen Diagnostik, die der Studienpopulation unter § 1 mit KRK nach R0-Resektion bei Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs und negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik zuteil wird – zusätzlich eine PET; PET/CT durchgeführt werden; bei unverändert negativem Befund sollen fortlaufend weitere dreimonatige Kontrollen mittels konventioneller Diagnostik und zusätzlich PET; PET/CT erfolgen.

(2) Die angemessene Vergleichsintervention soll dem diagnostischen Standard entsprechen und keine PET; PET/CT beinhalten. In der Vergleichsintervention soll – ausgehend von der konventionellen Diagnostik, die der Studienpopulation unter § 1 mit KRK nach R0-Resektion bei Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs und negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik zuteil wird – eine zusätzliche PET; PET/CT nicht durchgeführt werden; bei unverändert negativem Befund sollen fortlaufend

Anlage 2

weitere dreimonatige Kontrollen mittels konventioneller Diagnostik ohne PET; PET/CT erfolgen.

§ 3 Endpunkte

In der Erprobung sind patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Mortalität zu erheben. Dazu zählen insbesondere folgende Parameter:

- Rezidiverkennung: „Time to recurrence“ („the time to onset of recurrence after curative surgery“/ „the time until second-line therapy was started after the confirmed diagnosis of recurrence“), „overall recurrence rate“,
- Anzahl R0-Resektionen als Zweiteingriff,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch/ krankheitsspezifisch),
- Mortalität/ Überleben („overall and disease-free survival“).

§ 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Bei dieser Erprobungsstudie soll es sich soweit möglich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. In der Studie ist eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET; PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET; PET/CT vergleichend zu untersuchen.

(2) Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 2 Jahre nicht unterschreiten und 5 Jahre nicht überschreiten.

(3) Aufgrund der ethischen Bedenken, die u.a. in der Expertenanhörung geäußert wurden, ist die frühzeitige Einholung eines Ethikvotums für die Erprobungsstudie erforderlich.

§ 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Die einschlägigen gesetzlichen Regelungen und die Regelungen guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis sind zu berücksichtigen. Im Rahmen der Studienkonzeption gemäß 2. Kap. § 25 Abs. 3 Satz 1 Spiegelstrich 2 VerfO sind Qualitätsanforderungen zu folgenden Aspekten zu definieren und deren Einhaltung im Rahmen der Studiendurchführung zu gewährleisten:

1. Patienten-/Patientinnenaufklärung und Patienten-/Patientinneneinwilligung,
2. Strukturqualitätskriterien für Studienzentren, sowohl bezogen auf die Ausstattung als auch bezogen auf die Personalqualifikationen; eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist vorzusehen,
3. die adäquate Definition standardisierter Vorgehensweisen sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie.
4. nachvollziehbares Screening der für die Studie in Frage kommenden Patientinnen/Patienten in den Studienzentren.

Anlage 2

5. Es sind Vorkehrungen zu treffen, die einer möglichen Verzerrung (Bias) der Ergebnisse entgegen wirken (insbesondere Verdeckung der Zuordnung bei der Randomisierung, Verblindung soweit möglich).

§ 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

(1) Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind öffentlich zugänglich zu machen.

(2) Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zur Durchführung, wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festzulegen.

§ 7 Konkretisierung der Eckpunkte im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung

Im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung ist eine Konkretisierung und sofern erforderlich Modifikation sämtlicher Eckpunkte von § 1 bis § 6 der Erprobungsstudie durch die noch zu beauftragende wissenschaftliche Institution vorzunehmen. Diese Konkretisierung und eventuellen Modifikationen bedürfen der Begründung.

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

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Position DKG / PatV



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie auf Erprobung von Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden:**

**Positronenemissionstomographie (PET);
PET/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-
Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller
Diagnostik**

Vom tt. mmmmm 2014

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V.....	9
4	Verfahrensablauf	9
5	Bürokratiekosten	9
6	Fazit	9
7	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerfO	9

1 Rechtsgrundlagen

[wird durch GF eingefügt]

2 Eckpunkte der Entscheidung

Zu § 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen:

Die Herleitung der Fragestellung ergibt sich aus dem Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens vom XX.XX.XXXX zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom 1.) mit bestätigtem Rezidiv hinsichtlich präoperativer Ausbreitungsdiagnostik von Metastasen und damit verbundener Behandlung und 2.) mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Anstiegs bei negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik. Für die zweite Teilindikation mit Verdacht auf Rezidiv ist daraus folgende Schlussfolgerung zu entnehmen:

Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer erforderlichen Behandlungsalternative sowie die Bewertung des Potenzials beruhen im Wesentlichen auf drei Evidenzsynthesen – dem IQWiG-Bericht zur PET; PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (KRK) von 2012,¹ der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom² und der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013³ – sowie auf der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 im G-BA.⁴ 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 § 11 VerfO nachgewiesen. Es verbleibt hingegen eine Restunsicherheit, ob ein hinreichender patientenrelevanter Nutzen bei Verdacht auf Rezidiv in Form eines unklaren CEA-Anstiegs vorhanden ist.

In der Routinenachsorge wird von der PET; PET/CT-Diagnostik bei asymptomatischen Patienten Abstand genommen. Dazu liegen laut S3-Leitlinie zwei RCT mit widersprüchlichen Ergebnissen vor (Evidenzstufe Ib). In der einen randomisierten Studie von Sobhani et al.⁵ mit sehr engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen (körperliche Untersuchung, Tumormarker, konventionelle Bildgebung einschließlich Ultraschall, Röntgen-Thorax, Abdomen-CT) wurden durch eine zusätzliche 18FDG-PET nach 9 und 15 Monaten Rezidive früher erkannt und konnten häufiger R0-reseziert werden. Die zweite RCT ist laut S3-Leitlinie nicht abschließend beurteilbar, da die Studie vorzeitig mit Erscheinen einer neuen PET-CT-Generation abgebrochen wurde. 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.

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>.

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, Version 2/2014. NCCN.org.

⁴ Zusammenfassende Dokumentation des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) des Beschlusses zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens vom XX.XX.XXXX zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom 1.) mit bestätigtem Rezidiv hinsichtlich präoperativer Ausbreitungsdiagnostik von Metastasen und damit verbundener Behandlung und 2.) mit Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA-Anstiegs bei negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik.

⁵ 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.

Anlage 2

Darüber hinaus wird in der S3-Leitlinie auf die CEA-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-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie dafür einzusetzen sind (S. 184). Selbiges empfiehlt die NCCN-Leitlinie mit präzisen Angaben zu den verschiedenen diagnostischen Maßnahmen und deren Frequenz. Demnach stellt der CEA-Anstieg einen starken Prädiktor für Rezidive dar, der weiterer Abklärung bedarf, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen. Den Leitlinien liegen dazu zwei Übersichtsarbeiten zugrunde.^{6,7} Dem sind die Erkenntnisse des noch aktuelleren systematischen Reviews von Lu et al. 2013 hinzuzufügen,⁸ welches erst nach dem Suchzeitraum der vorgenannten Evidenzsynthesen erschienen ist. Auf Grundlage von 11 Studien kommt dieses ergänzende Review zu dem Schluss, dass die PET zur Rezidiverkennung gerade auch in der speziellen Situation eines CEA-Anstiegs eine hohe Testgüte aufweist (Evidenzstufe IIa der VerFO). Zudem bestätigt eine neue RCT aus dem Jahr 2014 mit 1202 Patienten/innen, dass das CEA-Monitoring ein wichtiger und effektiver Bestandteil der KRK-Nachsorge ist. Wenngleich die begrenzte Power der Studie eine abschließende Aussage zur Mortalität nicht zulässt, führt das CEA-Monitoring signifikant häufiger zu kurativ-intendierten Rezidivoperationen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne CEA-Messung.⁹

Es ist in der Nachsorge wichtig, Rezidive möglichst frühzeitig zu erkennen, um adäquate Therapien rechtzeitig einzuleiten. Dementsprechend sind weiterführende diagnostische Möglichkeiten zur Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms zweifellos notwendig. Während in der Routineversorgung bei asymptomatischen Patienten keine Empfehlung zum Einsatz der PET; PET/CT-Diagnostik gegeben wird, ist die PET; PET/CT für die Subgruppe mit CEA-Anstieg und unklaren bzw. negativen Befunden in der konventionellen Bildgebung durchaus in Erwägung zu ziehen.^{2,3} Es verbleibt eine Restunsicherheit auf Evidenzstufe I der VerFO, die in der Erprobungsstudie gezielt geklärt werden kann, um den Stellenwert der PET; PET/CT in der Patientenversorgung weiter zu konkretisieren. Somit ist bei KRK mit Verdacht auf Rezidiv der Nutzen noch nicht hinreichend belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerFO vorhanden. Dementsprechend ist auch in der Sachverständigenanhörung diese Teilindikation als Fragestellung für eine Erprobung bestätigt worden. In dieser Anwendungsmodalität bei Verdacht auf Rezidiv handelt es sich beim Einsatz der PET; PET/CT um ein abgestuftes Vorgehen neben dem Einsatz konventioneller Diagnostik.

Nach Verfahrensordnung (VerFO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative 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 Studie geplant werden kann,

⁶ 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.

⁷ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2003. 125(4): p. 1235-45.

⁸ Lu, Y.Y., 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

⁹ Primrose, J.N. et al.: Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer. The FACS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(3):263-270. doi:10.1001/jama.2013.285718.

Anlage 2

die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Wenngleich in der Anhörung auch Bedenken hinsichtlich der Machbarkeit einer RCT auf Evidenzstufe Ib angeführt worden sind, ist die Durchführung einer RCT andererseits befürwortet worden. Im weiteren Verlauf gilt es daher zu prüfen, ob und in welchem Umfang diese primär ethischen Bedenken bei der Planung der Erprobungsstudie von Bedeutung sind. Zudem leitet sich die Planbarkeit der Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau von den Ausführungen in den Evidenzsynthesen und einer bereits erfolgreich durchgeführten RCT⁵ ab (Evidenzstufe Ib der VerFO). Somit liegt hinsichtlich der überlegenen Testgüte der PET; PET/CT auf Evidenzstufe IIa und insbesondere in Bezug auf die deutlichen Hinweise zur frühzeitigen Erkennung und damit verbundener Behandlungsoptimierung auf Evidenzstufe Ib sowie der Planbarkeit einer Erprobungsstudie das Potenzial einer Behandlungsalternative vor, welches eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerFO begründet.

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 vornehmen bis entsprechende Ergebnisse laufender Studien vorliegen. Auf Grundlage der angeführten Evidenzgrundlagen sind dem G-BA allerdings keine relevanten laufenden Studien (insbesondere RCT) zu dieser Thematik bekannt, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerFO eher nicht in Betracht gezogen werden sollte. Alternativ folgt der Beschluss einer Erprobungsrichtlinie nach § 137c SGB V und 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerFO, wobei das Bewertungsverfahren bis zur Fertigstellung der Erprobungsstudie ausgesetzt ist. Auf der Grundlage bereits vorliegender Studien ist von einem Beobachtungszeitraum zwischen 2 und 5 Jahren für die Erprobung auszugehen, sodass die Aussetzung zunächst bis zum 31.12.2020 befristet wird. Der Beschluss zur Erprobungsrichtlinie sollte binnen eines Jahres nach Aussetzungsbeschluss erfolgen. Die nach 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerFO vorgesehene jährliche Prüfung ausgesetzter Beschlüsse ermöglicht die Überprüfung, ob eine Erprobungsrichtlinie in Kraft getreten ist, sowie die Überprüfung des Fortgangs der Erprobung bzw. der ggf. notwendigen Wiederaufnahme der Beratungen bei Abbruch einer Erprobung entsprechend 2. Kapitel § 28 Abs. 2 VerFO.

Aufgrund dieser bisherigen Erkenntnislage geht die Erprobungsstudie im Rahmen einer abgestuften Diagnostik der Fragestellung nach, welche Effektivität die PET; PET/CT bei Patienten/Patientinnen mit kolorektalem Karzinom (KRK) bei begründetem Verdacht auf Rezidiv hat. Es handelt sich dabei um Patienten mit kolorektalem Karzinom nach R0-Resektion mit begründetem Verdacht auf Rezidiv in Form eines CEA (Carcinoembryonales Antigen)-Anstiegs mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik gemäß diagnostischem Standard.

Hinsichtlich der weiteren Konkretisierung der Studienpopulation soll die Studie mit erwachsenen Patienten/innen (>18 Jahre) durchgeführt werden. Patientinnen und Patienten, bei denen eine gesundheitliche Situation (z. B. Komorbiditäten) vorliegt, die in Bezug auf die PET; PET/CT oder die Vergleichsintervention das erhebliche Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse ergeben könnten, sollen nicht eingeschlossen werden. Die Anwendung von Ausschlusskriterien soll darüber hinaus auf das notwendige Maß beschränkt bleiben, um eine möglichst weite externe Validität, d.h. größtmögliche Übertragbarkeit auf den realen Versorgungskontext zu erhalten.

Zu § 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

Bei der Intervention handelt es sich um eine dem diagnostischen Standard entsprechende konventionelle Diagnostik mit zusätzlicher PET; PET/CT-Untersuchung. Die angemessene Vergleichsintervention stellt ebenfalls eine dem diagnostischen Standard entsprechende konventionelle Vorgehensweise dar. Der diagnostische Standard entspricht den aktuellsten Empfehlungen hochwertiger Leitlinien wie z.B. der hier bereits genannten S3-Leitlinie² oder den NCCN-Guidelines³ – allerdings ohne PET; PET/CT-Untersuchung. Die Vergleichsintervention soll demnach keine Bildgebung mit PET oder PET/CT beinhalten.

Es ist sicherzustellen, dass ggf. auch bereits vorliegende, außerhalb der Studie angefertigte PET- oder PET/CT-Bildgebungsbefunde keinen Einfluss auf die Vorgehensweise im Rahmen der Ver-

Anlage 2

gleichsintervention haben. Zur konventionellen Diagnostik zählen insbesondere die körperliche Untersuchung, Koloskopie und die CT von Thorax, Abdomen und Becken.³ Weitere Diagnoseverfahren (z. B. Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen) können ergänzend sowohl im Rahmen der Vorgehensweisen unter Einschluss der PET; PET/CT als auch im Rahmen der Vergleichstherapie vorgesehen werden, soweit sie dem diagnostischen Standard entsprechen. Die auf die Diagnostik folgende weitere Therapie soll soweit als möglich im Rahmen des Studienprotokolls spezifiziert und damit standardisiert werden, da bei Durchführung einer RCT zu einer multimodalen Intervention im Sinne der diagnostisch-therapeutischen Einheit nur dann spezifische Effekte der PET; PET/CT-Diagnostik herausgearbeitet werden können, wenn alle anderen diagnostischen bzw. therapeutischen Module, insbesondere die Therapie, einheitlich durchgeführt werden. Die auf die Diagnostik folgende Therapie soll dem therapeutischen Standard entsprechen. Dieser beinhaltet aktuellste Empfehlungen hochwertiger Leitlinien wie z.B. die der hier bereits genannten S3-Leitlinie² oder den NCCN-Guidelines.³

Bei den PET; PET/CT-Geräten, mit denen die Untersuchung durchgeführt wird, handelt es sich um Medizinprodukte, die für die Durchführung der Untersuchung unverzichtbar sind, sodass die Anwendung der Methode maßgeblich auf deren Einsatz entsprechend § 137e Abs. 6 SGB V basiert. Weitere Ausführungen zur PET; PET/CT-Methode sind dem oben unter § 1 genannten Aussetzungsbeschluss zu entnehmen.

Zu § 3 Endpunkte

Die Erprobungsstudie soll geeignet sein, die zu erprobende Methode gegenüber der in der Studie definierten Vergleichsintervention in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen zu können. Patientenrelevante Endpunkte umfassen die Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Mortalität. In diesem Kontext sind möglicherweise auch unnötige invasive Maßnahmen durch Falschpositive zu antizipieren. Neben den in § 3 genannten sind ggf. zusätzliche Outcome-Parameter des weiteren Krankheitsverlaufs einzubeziehen bzw. die unter § 3 genannten zu modifizieren. Dafür sind insbesondere auch die Ausführungen der Expertenanhörung zu berücksichtigen.

Auf dieser Grundlage sollen die Outcome-Parameter als primäres und sekundäres Zielkriterium definiert werden, dessen Erreichen oder Nicht-Erreichen in der Studie überprüft werden kann.

Für die im Rahmen der Erprobungsstudie zu erhebenden primären Endpunkte ist prospektiv festzulegen, ob eine Überlegenheit der Intervention in Bezug auf den jeweiligen Endpunkt, eine Gleichrangigkeit (Äquivalenz von Intervention und Vergleichsintervention oder eine Nicht-Unterlegenheit der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention) durch die Studie nachgewiesen werden kann. Das Studiendesign muss dies unter Berücksichtigung klinisch relevanter Unterschiede und einer Absicherung gegenüber Zufallseinflüssen sowie unter Berücksichtigung der Zielsetzung der Erprobungsstudie gewährleisten.

Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich möglich, insofern diese hinreichend validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt.

Zu § 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Die Studie soll eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Da zu der Thematik bereits eine randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) erfolgreich durchgeführt wurde,⁵ ist von der Planbarkeit einer RCT auf höchstem Evidenzniveau (Level Ib gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO) auszugehen. So soll es sich bei dieser Erprobungsstudie möglichst um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln.

Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerFO ist der Nutzen, soweit möglich, durch Studien der Evidenzstufe I zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszuspre-

Anlage 2

chen, so bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel § 13 Abs. 2 Satz 5 VerfO). Bei diagnostischen Methoden zählen allerdings auch „andere Interventionsstudien“ als RCT zu dem hohem Niveau der Evidenzstufe I (Evidenzstufe Ic gemäß 2. Kapitel § 11 der VerfO), so dass weitere Studiendesigns auf hohem Evidenzlevel ggf. in Betracht kommen können.

Die Randomisierung stellt im Grundsatz eine hochwertige Möglichkeit dar, den Ausgleich des Einflusses unbekannter Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf die Ergebnisse bzw. die ggf. gefundenen Ergebnisdifferenzen zwischen Vorgehensweisen herzustellen, so dass diesem Design in der Verfahrensordnung des G-BA als auch in internationalen Klassifizierungen höchstes Evidenzniveau zukommt. Dennoch kann die zufällige Aufteilung der Studienpopulationen in die zu vergleichenden Interventionen auch Ungleichverteilungen von bekannten und unbekanntem Einflussgrößen erzeugen. So ist die Verteilung an den wichtigsten allgemeinbekannten Confoundern wie z.B. Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status etc. zu prüfen und bei Ungleichverteilung in der statistischen Auswertung zu berücksichtigen (z.B. durch Adjustierung).

Wie zu allen anderen Eckpunkten dieser Richtlinie auch, sind zur Frage des Designs die Ausführungen der besagten Expertenanhörung einzubeziehen. Wenngleich der patientenrelevante Nutzen in RCT bislang nicht hinreichend bewiesen sei, äußerten einige Experten ethische Bedenken, ob sich Patienten in ausreichender Zahl zukünftig randomisieren lassen würden, d.h. in eine Gruppe mit PET; PET/CT-Diagnostik als auch in eine Kontrollgruppe ohne PET; PET/CT-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-Diagnostik einzelnen Patienten vorzuenthalten. Demzufolge sind für die Erprobung auch Studiendesigns zu prüfen, bei denen alle Patienten eine PET; PET/CT-Untersuchung erhalten.

Darüber hinaus stehen in Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung (wie z.B. Strategie-, Interaktions-, Diskordanzdesign), welche bei der Entwicklung des Studienprotokolls in Betracht gezogen werden können.¹⁰

Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 2 Jahre nicht unter- und 5 Jahre nicht überschreiten. Dieses Intervall eines möglichen Beobachtungszeitraumes wurde auf der Basis vorliegender Studien als auch in Hinblick auf die zu untersuchenden Outcome-Parameter festgelegt. So erfordert z.B. der Parameter „time to recurrence“ in der Regel weniger Nachbeobachtungszeit als die Parameter zur Mortalität. Eine mögliche Abweichung vom genannten Zeitkorridor ist ggf. möglich und zu begründen.

Zu § 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Im Rahmen der Studienkonzeption, der Erstellung des Studienprotokolls und der Studiendurchführung sind Qualitätsanforderungen zu definieren bzw. Maßnahmen zu deren Einhaltung zu bestimmen.

Eine adäquate Patientenaufklärung (1.), insbesondere vor Erfragen der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, ist zu gewährleisten. Es sind ggf. angemessene Hilfsmittel anzuwenden, die ein adäquates Verständnis der möglichen Studienteilnehmer/innen fördern und diesen somit eine freie und informierte Entscheidung ermöglichen. Voraussichtlich sind in die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem KRK mehrere Fachdisziplinen einzubeziehen (z. B. Onkologie, Chirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin), sodass deren Zusammenarbeit (ggf. auf der Grundlage bestehender Strukturen, wie z. B. interdisziplinärer Tumorboards) erforderlich ist (2.). Studienzentren bzw. ggf. einzelne Personen müssen zudem über die notwendige Fachexpertise zur Behandlung des rKRK auf hohem Qualitätsniveau verfügen. Die weitestmögliche Standardisierung

¹⁰ Windeler J., Lange S. (2012): Evidenzbasierung und personalisierte Medizin – ein Widerspruch? Tagungsdokumentation Personalisierte Medizin – Der Patient als Nutznießer oder Opfer?. Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012

Anlage 2

sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention (3.) sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie dient insbesondere der Eingrenzung möglicher Störgrößen im Hinblick auf die Rückführbarkeit der Studienergebnisse bzw. der Ergebnisunterschiede zwischen Intervention und Vergleichsintervention. Damit soll erreicht werden, dass die Ergebnisse bzw. mögliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen auf die PET; PET/CT-Diagnostik und nicht auf andere Aspekte des multimodalen Geschehens im Rahmen der untersuchten diagnostisch-therapeutischen Einheit zurückzuführen sind. Ein nachvollziehbarer und prüfbarer Screening-Prozess für die Studie in Frage kommender Patientinnen und Patienten ist in jedem Zentrum zu etablieren (4.). Damit soll sichergestellt werden, dass die mögliche Selektionsverzerrung durch ein ansonsten ggf. willkürlich durchgeführtes Screening vermieden wird.

Weitere Vorkehrungen zur Verhinderung des Auftretens der verschiedenen Verzerrungsmöglichkeiten sollen vorgesehen und durch entsprechende Vorgaben angemessen sichergestellt werden (5.). Hier sind insbesondere die verdeckte Gruppen-Zuordnung bei der Randomisierung von Studienteilnehmern/-innen und eine zentrale Randomisierung zu gewährleisten. Eine Verblindung unterschiedlicher Gruppen von Beteiligten (wie z.B. Studienteilnehmer/-innen, onkologisch verantwortliche Ärzte/ Ärztinnen, Radiologen/Radiologinnen, Nuklearmedizinern/ Nuklearmedizinerinnen, Chirurgen/ Chirurginnen, Verantwortliche für die Outcome-Erfassung und statistische Auswertung etc.) sollen so weit als möglich und vertretbar umgesetzt werden. Im Rahmen der Protokollerstellung soll geprüft werden, ob Zwischenauswertungen, ein Safety Board oder Elemente eines adaptiven Designs vorgesehen bzw. eingerichtet werden sollen.

Genauere Festlegungen zu Qualitätsanforderungen sollen im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution nach 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden.

Zu § 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen, damit eine breite Rezeptionsmöglichkeit sichergestellt ist. Ein Höchstmaß an Transparenz in Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und in Bezug auf die Ergebnisse ist erforderlich. Der im Grundsatz bekannten und national wie international diskutierten Thematik von Transparenzmängeln und Publikations-Bias (selektiver Veröffentlichung von Studien/ Studienergebnissen) ist entsprechend zu begegnen. Dazu dient sowohl die Publikation des Studienprotokolls in einer wissenschaftlichen Zeitschrift („Peer-Review-Verfahren“), als auch die Registrierung der Studien in einschlägigen Registern wie z.B. „<http://clinicaltrials.gov/>“. Darüber hinaus ist jüngst nochmals deutlich geworden,¹¹ dass die Publikation einzelner Aufsätze in wissenschaftlichen Fachzeitschriften evtl. nicht ausreichen kann, um möglichst umfassende Transparenz zu gewährleisten. So soll ein vollständiger Studienbericht entsprechend internationaler Kriterien wie z. B. die ICH-E3 Guideline¹² erstellt werden.

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festzulegen.

Zu § 7 Konkretisierung der Eckpunkte im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung

¹¹ Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med. 2013 Oct;10(10):e1001528

¹² International Conference on Harmonisation (ICH): Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3. Internet (Zugriff 13.03.2014): <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

Anlage 2

Im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung ist eine Konkretisierung und sofern erforderlich Modifikation sämtlicher Eckpunkte von § 1 bis § 6 der Erprobungsstudie durch die noch zu beauftragende unabhängige wissenschaftliche Institution vorzunehmen, was im Einzelnen zu begründen ist. Die in § 1 bis § 6 gefassten Eckpunkte und die damit verbundenen Anforderungen gilt es dabei zu beachten. Es kann allerdings davon abgewichen werden, soweit eine entsprechende wissenschaftliche Begründung dies erforderlich macht, um die Erprobung erfolgreich durchführen zu können.

3 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

4 Verfahrensablauf

[wird durch GF eingefügt]

5 Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen zunächst keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten. Mit Fertigstellung des Studienprotokolls ist die Entstehung von Bürokratiekosten nochmals zu prüfen.

6 Fazit

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

7 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 Verfo

Es soll eine Schätzung der Kosten zur Studiendurchführung (studienbedingter Mehraufwand der Studienzentren und zentrale Leistungen zur Durchführung der Studie, inklusive vorbereitenden Arbeiten, Erstellung des Studienprotokolls, Monitoring, Auswertung und Veröffentlichung) erstellt werden. Diese soll, ausgehend vom Studienprotokoll, auf einer nachvollziehbaren Grundlage durchgeführt werden. In Bezug auf die Personalkosten sind dabei die dem erforderlichen Qualifikationsniveau der an der Durchführung der Studie Beteiligten zuzurechnenden Vergütungen bzw. den Studienzentren entstehende Kosten zugrunde zu legen. Da eine genaue Kostenkalkulation erst nach Erstellung des Studienprotokolls erfolgen kann, ist an dieser Stelle nur eine erste, sehr grob-orientierende Einschätzung möglich. Diese basiert auf zwei Kenngrößen - der erwarteten Zahl an Studienteilnehmern sowie den geschätzten Kosten pro Studienteilnehmer/in.

In Bezug auf die erwartete Zahl der Studienpopulation wird anhand der vorangegangenen, bereits oben diskutierten Studie von Sobhani et al.⁵ von ungefähr N=130 als grob-orientierende Vorabschätzung ausgegangen. Die genaue Fallzahlplanung wird erst mit dem Studienprotokoll vorliegen.

Internen Abschätzungen zufolge, die durch das IQWiG auf der Grundlage von Kostenschätzungen von Koordinationszentren klinischer Studien verfügbar sind, könnten Kosten von rund 3.000 Euro pro Patient/in erwartet werden. Die erwarteten Kosten pro Patient/in für eine onkologische Phase III-Studie mit vergleichsweise anspruchsvollen Designvoraussetzungen wurden in einem ande-

Anlage 2

ren Kontext auf rund 5.000 US-Dollar geschätzt (Lewin Group 2005¹³). Berücksichtigt man zusätzlich einen Faktor von rund 0,7 für eine Umrechnung von US-Dollar in Euro und eine jährliche Inflationsrate von rund 3% (Daten aus 2003 auf 2014 hochgerechnet), so ergeben sich daraus geschätzte Kosten in einer grob-orientierenden Größenordnung von rund 4.550 Euro pro Patient/in.

Mithin ergäben sich unter Berücksichtigung sehr erheblicher Unsicherheiten in Bezug auf viele Faktoren (u. a. die Zahl der Studienzentren, Umfang der Dokumentation, Häufigkeit der Visiten, Intensität des Monitoring, Kosten für Probandenversicherungen, besondere gesetzliche Anforderungen etc.) Studienkosten zwischen rund 390.000 Euro und rund 591.500 Euro, die lediglich eine erste, grob-orientierende Größenordnung darstellen können. Die Studienkosten decken den studienbedingten Mehraufwand bzw. Kosten der wissenschaftlichen Auswertung und Begleitung ab. So sind z.B. durch den Einsatz von Tracern möglicherweise besondere Auflagen durch das Arzneimittelgesetz zu beachten, deren Aufwand in dieser Schätzung noch nicht gesondert berücksichtigt ist. Darunter können z. B. die Einholung der Zustimmung verschiedener Landesbehörden, besondere Monitoring-Auflagen etc. subsummiert werden.

Erst das Studienprotokoll von der noch zu beauftragenden wissenschaftlichen Institution wird präzisere Kostenschätzungen ermöglichen.

¹³ The Lewin Group. 2005. Guidance document for implementing effective cancer clinical Trials. <http://accrualnet.acscreativeclients.com/resources/GuidanceDocument.pdf> (Zugriff: 01.10.2013)

A-3.4.2 Position GKV-SV/KBV

Position GKV-SV / KBV

Anlage 1

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wie folgt zu fassen:

I.

„§ 1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalem Karzinom bei denen ein begründeter Rezidivverdacht besteht (Population), durch Einsatz der PET/CT (Intervention) gegenüber einer Entscheidungsfindung ohne PET/CT (Vergleichsintervention) patientenrelevante Endpunkte (Outcome) durch eine verbesserte Rezidiverkennung und darauf basierender Therapiesteuerung positiv beeinflusst werden können und somit ein Nutzen der PET/CT nachgewiesen werden kann.

§ 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

- (1) Bei der Intervention handelt es sich um die Bildgebung mit einem integrierten PET/CT-Scanner.
- (2) Die angemessene Vergleichsintervention ist die Bildgebung mit im Zeitverlauf wiederholter Computertomographie (CT).
- (3) Weitere dem diagnostischen Standard entsprechende diagnostische Verfahren sollen im Rahmen der Anwendung von Intervention und Vergleichsintervention in gleicher Weise angewandt werden. Die Einbeziehung weiterer Vergleichsinterventionen in die Erprobung ist nicht notwendig.

§ 3 Endpunkte

- (1) In der Erprobungsstudie sind patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu erheben.
- (2) Als primärer Endpunkt ist die Mortalität in der Erprobungsstudie zu erheben. Die Mortalität kann als primärer Endpunkt abhängig von der Prüfung der Eignung von

Anlage 1

Surrogatendpunkten nach Abs. 4 ggf. durch einen Surrogatendpunkt ersetzt werden. Wird die Mortalität als primärer Endpunkt durch einen Surrogatendpunkt ersetzt so ist sie zusätzlich als sekundärer Endpunkt zu erheben.

(3) Der primäre Endpunkt nach Abs. 2 ist so zu bestimmen, dass mit Hilfe der Ergebnisse in Bezug auf diesen Endpunkt eindeutig entschieden werden kann, ob die Intervention der Vergleichsintervention entsprechend §4 Abs. 1 Satz 3 überlegen ist. Hierfür ist alleine die endpunktbezogene Bewertung des primären Endpunktes maßgeblich. Eine Überlegenheit der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention nach Abs. 3 Satz 1 ist dann gegeben und gilt als belegt, wenn in Bezug auf den Endpunkt zur Mortalität oder einen entsprechend Abs. 4 geeigneten Surrogatendpunkt eine Überlegenheit der Intervention festgestellt wird.

(4) Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich möglich, sofern diese hinreichend validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt. Es ist im Rahmen der Entwicklung eines Studienprotokolls der Erprobungsstudie nach 2. Kapitel § 25 Abs. 4 Satz 1 Spiegelstrich 1 VerfO zu prüfen, ob insbesondere die Durchführung eines chirurgischen Eingriffes mit kurativer Absicht und die Ergebnisse aus der Nachbeobachtung der betroffenen Patientinnen und Patienten hinreichende Erkenntnissicherheit im Sinne von Surrogatendpunkten für den primären Mortalitätsendpunkt nach Abs. 2 und Abs. 3 gewährleisten.

§ 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. In der Studie ist eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einschluss der PET/CT gegenüber einer diagnostisch-therapeutischen Vorgehensweise ohne den Einsatz von PET/CT entsprechend § 2 Abs. 2 vergleichend zu untersuchen. Das Design der Erprobungsstudie muss geeignet sein, eine Überlegenheit der zu erprobenden Methode gegenüber der in der Studie definierten Vergleichsintervention gemäß § 2 Abs. 2 in Bezug auf die primären Endpunkte der Erprobungsstudie gemäß § 3 Abs. 2 und 3 zu belegen.

(2) Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 2 Jahre nicht unterschreiten und 5 Jahre nicht überschreiten.

§ 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Die einschlägigen gesetzlichen Regelungen und die Regelungen guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis sind zu berücksichtigen. Im Rahmen der Studienkonzeption gemäß 2. Kap. § 25 Abs. 2 VerfO sind Qualitätsanforderungen zu folgenden Qualitätsaspekten zu definieren und es ist sicherzustellen, dass deren Einhaltung im Rahmen der Studiendurchführung gewährleistet wird:

1. Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen und Patienten,
2. Strukturqualitätskriterien für Studienzentren, sowohl bezogen auf die Ausstattung als auch bezogen auf die Personalqualifikationen; eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist vorzusehen,
3. die adäquate Definition standardisierter Vorgehensweisen sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie,
4. nachvollziehbares Screening für eine Studie in Frage kommender Patientinnen oder Patienten in den Studienzentren.

Anlage 1

5. Es sind Vorkehrungen zu treffen, die einer möglichen Verzerrung (Bias) der Ergebnisse entgegen wirken (insbesondere Verdeckung der Zuordnung bei der Randomisierung, Verblindung soweit möglich).

§ 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

(1) Die Methoden und Ergebnisse der Erprobung (der Erprobungsstudie) sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen, damit eine breite Rezeptionsmöglichkeit sichergestellt ist. Ein Höchstmaß an Transparenz in Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und in Bezug auf die Ergebnisse ist erforderlich.

(2) Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend § 25 2. Kapitel VerFO festzulegen.

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

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

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken



Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts

Vom **TT. Monat 2014**

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V.....	14
4	Verfahrensablauf	15
5	Bürokratiekosten	16
6	Fazit	16
7	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerfOBeschlussbegleitende Informationen	16

Anlage 1

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.

Auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V überprüft der 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, beschließt der G-BA entsprechend der Vorgabe des § 137c Abs. 1 Satz 3 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Zu §1 Fragestellung, Indikationen, Patientenpopulationen

Auf der Grundlage der Anträge zur Beratung des diagnostischen Kombinationsverfahrens 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 19.12.2006 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 vorgelegt¹.

Das IQWiG gelangt dabei zu dem Fazit, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalem 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.“¹(S. xix). Einschränkend wird dabei u. a. das häufig hohe Verzerrungspotenzial der vorliegenden Studien vermerkt.

Auf dieser Grundlage und ergänzend auf der Grundlage weiteren Beratungen kommt der G-BA zu der Bewertung, dass der Nutzen der PET; PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom nicht belegt ist, die Methode jedoch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bzw. das Potenzial zur Erprobung aufweist, insofern auch entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 4. VerFO eine zur Nutzenbewertung geeignete Studie auf der Grundlage der formulierten Eckpunkte geplant und durchgeführt werden kann. Insbesondere ist, auf Grundlage einer aktuellen Recherche, die das IQWiG auf Bitte des G-BA diesbezüglich angestellt hat, auch nicht erkennbar, dass eine solche Studie sich bereits durch Dritte in Durchführung oder Planung befindet, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerFO nicht in Betracht kommt.

Insbesondere bezogen auf die spezifische Indikation einer PET; PET/CT-Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalem Karzinom zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion (insbesondere von Lebermetastasen) wird die Relevanz der Fragestellung auch in einem Sachverständigengespräch (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) bestätigt. Daher beabsichtigt der G-BA diesbezüglich eine „Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber- und/oder Lunge“ zu beschließen, um das Potenzial der PET/CT im Rahmen einer Erprobungsstudie zu überprüfen.

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-

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.

Anlage 1

Abschlussberichtes, aktueller relevanter Leitlinien und den Ergebnissen einer Anhörung von Sachverständigen (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass ein Potenzial auch in Bezug auf das mögliche Anwendungsfeld der PET/CT zur Abklärung eines begründeten Rezidivverdachts besteht, wenn durch andere diagnostische Verfahren der Rezidivverdacht nicht abgeklärt werden kann. Das Ziel der Anwendung der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines begründeten Rezidivverdachts ist, über die Zwischenstufe der Rezidiverkennung und -charakterisierung die Ermöglichung der Einleitung einer adäquaten Therapie, von der patientenrelevante Vorteile erwartet werden.

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-Leitlinie⁵ als auch in einer aktuellen US-amerikanischen Leitlinie (NCCN-Leitlinie⁹) 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-Leitlinie⁹ 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-Leitlinie wird zwar auch die Möglichkeit einer Abklärung eines Rezidivverdachts u. a. mit PET/CT gesehen bzw. diskutiert. Die dort zum Beleg in Bezug auf die PET/CT angegebenen Publikationen^{2, 3} 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-Erhöpfung begründend für einen Rezidivverdacht war. Es wurden jedoch auch verschiedene andere Diagnoseverfahren, teilweise auch in nicht immer klar zuzuordnender Weise, verwandt. Eine aktuell publizierte Übersichtsarbeit⁴ 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-Erhöpfung als einen Rezidivverdacht begründend angesehen werden kann. Auch in der deutschen S3-Leitlinie (S. 184) 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-Erhöpfung basierende Definition eines Rezidivverdachts nicht zulänglich. Es ist im Rahmen der Studienkonzeption bzw. der Entwicklung des Studienprotokolls eine nähere Bestimmung der Kriterien für einen begründeten Rezidivverdacht zu treffen.

Zwar zeigt der IQWiG-Abschlussbericht, dass eine bessere diagnostische Genauigkeit durch die Verwendung von PET/CT möglich scheint. Problematisch ist hier allerdings die Verortung u. a. der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines Rezidivverdachts. Die genannten Leitlinien sehen die PET/CT hier als eine zusätzliche Möglichkeit, wenn ein Rezidivverdacht nicht durch andere Diagnoseverfahren abgeklärt werden konnte. Die Problematik der Verortung der PET/CT ergibt sich auch vor dem Hintergrund, dass zwar generell ein Nutzen der Nachsorge angenommen wird, welche Vorgehensweisen mit welchen Verfahren diesen Nutzen jedoch bewirkten, wird jedoch als

² 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

³ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2003. 125(4): p. 1235-45

⁴ 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

Anlage 1

sehr unsicher angesehen^{5,6,9}. Auch auf der Grundlage zweier Publikationen, die über die Durchführung randomisierter Studien zur PET/CT im Rahmen der Nachsorge berichten^{7,8} geben insofern keinen weiteren Aufschluss. In der einen Publikation bzw. Studie⁷ 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-Leitlinie⁵ (S. 190) wird in einer weiteren Publikation⁸ über eine weitere Studie berichtet, die aufgrund des „Erscheinens einer neuen PET-CT Generation“ abgebrochen worden sein soll. Zu dieser sind somit keine Ergebnisse verfügbar. Im Unterschied zu der oben erwähnten primären Fragestellung zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion, liegen bei der Fragestellung zur Therapiesteuerung nach Rezidivverknennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts also keine bereits durchgeführten, kontrollierten Studien vor.

Die Fragestellung der vorliegenden Erprobungsrichtlinie ist von der Fragestellung der durch den G-BA beabsichtigten Erprobungsrichtlinie zur Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Metastasenresektion abgegrenzt. In der vorliegenden Erprobungsrichtlinie kommt die PET/CT im Rahmen der Erprobungsstudie nur dann zum Einsatz, wenn durch andere diagnostische Verfahren eine Rezidivverknennung nicht gelingt. Dies impliziert, dass Rezidive wesentlich bereits mit Hilfe dieser anderen diagnostischen Verfahren erkannt und hinreichend charakterisiert werden können. Nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten, die an einer Erprobungsstudie entsprechend der vorliegenden Richtlinie teilnehmen im weiteren Verlauf auch an der Studie entsprechend der Fragestellung zur Durchführung einer Metastasenresektion teilnehmen können. Sofern diese im Rahmen der Studie entsprechend der vorliegenden Fragestellung eine PET/CT erhalten haben, ist auch denkbar, dass diese PET/CT-Untersuchung zugleich im Rahmen der Erprobungsstudie zur Fragestellung betreffend die mögliche Metastasenresektion verwendet wird. Dies wäre jeweils in den Studienprotokollen, die auf der Grundlage einer Beauftragung nach 2. Kapitel § 25 VerfO genauer zu spezifizieren.

Zu § 2 Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention

Bei der Intervention handelt es sich um die Bildgebung mit einem integrierten PET/CT-Scanner, mit der oben in den Ausführungen zu § 1 genannten Zielsetzung.

⁵ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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]

Anlage 1

Die Computertomographie (CT) ist als Vergleichsintervention in der Studie zu berücksichtigen, da diese die maßgeblichen Kriterien erfüllt. Sie beinhaltet keine Bildgebung unter Einschluss der PET und entspricht dem diagnostischen und therapeutischen Standard insbesondere da sie eine in Bezug auf die Erreichung der Behandlungsziele, Endpunkte und Zielgrößen der Studie aussichtsreiche Vorgehensweise darstellt, ausweislich hierzu bereits vorliegender Ergebnisse aus bereits durchgeführten Studien. Dem Abschlussbericht des IQWiG (s. insbesondere S. 68)¹ ist, allerdings für die generelle Fragestellung der Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht bzw. die weitere Diagnostik von Rezidiven, zu entnehmen, dass vor allem vergleichende Ergebnisse zur CT vorliegen.

Darüber hinaus wird auch aus der vorliegenden NCCN-Leitlinie⁹ deutlich (S. COL-9), dass zunächst eine Abklärung mit Hilfe der CT versucht werden sollte. Insofern dies nicht gelingt, kann eine PET/CT versucht werden, alternativ eine weitere CT-Untersuchung nach 3 Monaten durchgeführt werden. Dabei ist davon auszugehen, dass dieser 3-Monats-Zeitraum im Wesentlichen konventionell festgelegt bzw. empfohlen wurde. Es ist im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollentwicklung (2. Kapitel § 25 VerfO) zu prüfen, ob dieser Zeitraum als adäquat anzusehen ist. In diesem Zusammenhang ist grundsätzlich zu bedenken, dass es sich zunächst lediglich um einen, wiewohl begründeten, Rezidivverdacht handelt. Naturgemäß kann sich dieser auch als unbegründet erweisen – andernfalls handelte es sich nicht um einen bloßen Verdacht sondern bereits um die Gewissheit, dass ein Rezidiv aufgetreten ist. Ebenfalls ist zu bedenken, dass zu dem Zeitpunkt, an dem die PET/CT ggf. eingesetzt werden kann, bereits eine Reihe von Versuchen unternommen worden sind, um den Verdacht abzuklären. Dies deutet nicht darauf hin, dass der Verdacht im höheren Maße besteht, wenn bereits unternommene Verifizierungsversuche erfolglos geblieben sind. Generell ist auch im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung Sorge zu tragen, dass eine gute und zureichende Begründung für einen Rezidivverdacht definiert wird, die auch das Risiko von Überdiagnostik und falsch positiven Befunden eingrenzt.

Generell ist für alle weiteren Anwendungen von therapeutischen und besonders diagnostischen Methoden so weit als möglich sicherzustellen (s. Ausführungen zu § 5), dass deren im Protokoll zu spezifizierende Anwendung im Rahmen der Anwendung der Intervention bzw. der Vorgehensweise in der Interventionsgruppe als auch bei der Anwendung der Vergleichsintervention bzw. der Vorgehensweise in der Vergleichsgruppe in gleicher Weise erfolgt. Damit soll möglichst sichergestellt werden, dass die Studienergebnisse tatsächlich durch die Intervention bzw. die Vergleichsintervention bestimmt werden.

Es ist sicherzustellen, dass ggf. auch bereits vorliegende, außerhalb der Studie angefertigte, PET-PET/CT- oder PET/MRT-Bildgebungsbefunde keinen Einfluss auf die Vorgehensweise im Rahmen der Vergleichsintervention haben. Im Rahmen des Sachverständigengesprächs s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) ist deutlich geworden, dass die PET/CT-Bildgebung mit Hilfe eines Kombinationsgerätes erfolgen sollte und eine alleinige PET-Untersuchung nicht ausreicht.

Bei PET/CT-Geräten, mit denen die Untersuchung durchgeführt wird, handelt es sich um Medizinprodukte, die für die Durchführung der Untersuchung unverzichtbar sind, sodass die Anwendung der Methode maßgeblich auf deren Einsatz entsprechend § 137e Absatz 6 SGB V basiert.

Zu § 3 Endpunkte

Die Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität entspricht den Grundprinzipien evidenzbasierter Medizin und Erkenntnisse zu diesen Endpunkten sind insbesondere Grundlage der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (2. Kapitel § 11 Abs. 7 VerfO).

Anlage 1

Damit die zu planende und durchzuführende Erprobungsstudie ihren Zweck im Rahmen der Nutzenbewertung erfüllen kann, ist ein konfirmatorisches Studiendesign erforderlich. Die Festlegung eines primären Endpunktes dient hierbei dazu, eine Studienhypothese zu formulieren, die in Verbindung mit der Festlegung statistischer Parameter zur Absicherung gegen Zufallsfehler auch eine Fallzahlplanung ermöglicht. Insgesamt ist damit zu gewährleisten, dass die Studie es nach deren Abschluss sicher ermöglicht, zu bestimmen, ob die PET; PET/CT in Bezug auf die in § 1 formulierte Fragestellung gegenüber der gemäß § 2 festgelegten Vergleichsintervention überlegen ist oder nicht. Hierzu ist es, gemäß biometrischer bzw. statistischer Gesetzmäßigkeiten, notwendig für den primären Endpunkt im Hinblick auf die möglichen Ergebnisunterschiede zwischen Intervention und Vergleichsintervention bzw. deren Ausmaß festzulegen, welche dieser Unterschiede als Überlegenheit, Gleichwertigkeit (Äquivalenz oder Nicht-Unterlegenheit) oder Unterlegenheit zu qualifizieren sind.

In Bezug auf Fragestellungen zu Diagnostik und Therapie rezidivierender kolorektaler Karzinome ist die Mortalität (krankheitsbezogene bzw. -verursachte Mortalität oder Gesamtmortalität) insgesamt die wesentliche Zielgröße, da hier der Versuch unternommen wird, die ungünstige Prognose in Bezug auf die weitere Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die mit dem Einsatz der PET/CT im Rahmen der Abklärung eines begründeten Verdachts auf das Vorliegen eines Rezidivs verbundene Erwartung bezieht sich zunächst auf die frühere Rezidiverkennung und -charakterisierung gegenüber einer im Zeitverlauf wiederholten CT-Diagnostik, da davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv im späteren Verlauf symptomatisch wird und sich ein Rezidiv dann auch ohne erweiterte Diagnostik manifestiert (sowohl die Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit zu Vergleichsstudien unterschiedlicher Nachsorgestrategien als auch eine aktuell publizierte weitere Studie zeigten im Hinblick auf die Gesamtzahl aufgetretener Rezidive keinen Unterschied zwischen unterschiedlichen Vorgehensweisen^{8,11}). Eine Relevanz dieser ggf. möglichen früheren Rezidiverkennung kann dann patientenrelevante Vorteile aufweisen, wenn eine früher begonnene Therapie durch ihren früheren Beginn erfolgreicher in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte ist. Bei den Therapieverfahren, die nach der Bestätigung des Rezidivverdachts beim kolorektalen Karzinom in Frage kommen, handelt es sich in bestimmten Fällen, um eine so limitierte Krankheitsausbreitung, dass noch ein kuratives Vorgehen sinnvoll erscheint. U. a. in der vom G-BA beabsichtigten Erprobung zum Nutzen der PET/CT zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion wird ein solches Vorgehen untersucht. Während der Einsatz der PET/CT in dieser spezifischen Fragestellung wesentlich mit der Hoffnung verbunden ist, dass der Nutzen durch die reduzierte Morbidität infolge von Resektionen bei nicht schlechteren Mortalitätsergebnissen entsteht, ist doch insgesamt die Begründung für ein chirurgisches Vorgehen in Bezug auf Metastasen in Lunge und/oder Leber, die erheblich höhere Lebenserwartung bei erfolgreich Operierten (nach Angaben aus der S3-Leitlinie⁵ (S. 150) wird nach der Resektion alle bekannten Lebermetastasen ein 5-Jahres-Überleben von rund 25-40% erreicht, gegenüber Raten von nur gut 3% bei nicht mehr operablen Patientinnen und Patienten). Die alternative Vorgehensweise bei Rezidiven, die nicht mehr mit Hilfe solcher Vorgehensweisen behandelbar sind, stellt eine systemische Chemotherapie dar. Auch hier ist davon auszugehen, dass das primäre Ziel eine Mortalitätsreduktion bzw. Lebenszeitverlängerung darstellt. Das Ziel der Therapie wird in der S3-Leitlinie⁵ (S. 163) generell so beschrieben: „Primäres Therapieziel in dieser Patientengruppe ist weniger die Remissionsinduktion als eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei geringer Toxizität und guter Lebensqualität“. Die Therapiemöglichkeiten eines Rezidivs in solcher Situation werden somit wesentlich unter der Erwartung einer Mortalitätsreduktion genutzt, was den Schluss erfordert, dass auch die Rezidiverkennung und -charakterisierung diesem Ziel dient und an ihrem Beitrag zu dieser Zielerreichung gemessen werden muss. Zwischenergebnisse wie eine ggf. frühere Rezidiverkennung oder eine Erhöhung der Zahl als „kurativ behandelbar“ klassifizierter Patientinnen und Patienten können ggf. im Sinne von Surrogatparametern oder als sekundäre Zielgrößen verwendet werden.

Unter Beachtung der Vorgaben zu dem primären Mortalitäts-Endpunkt ist eine Erprobungsstudie realisierbar, die es erlaubt die mögliche Überlegenheit der Intervention (PET/CT) gegenüber der Vergleichsintervention zu belegen, indem eine Überlegenheit in diesem Endpunkt nachgewiesen

Anlage 1

wird, so dass mit den Studienergebnisse eindeutig entschieden werden kann, ob der Nutzen der Intervention bzw. Methode im Rahmen der Fragestellung, der die Erprobung gilt, vorliegt.

Der Nachweis einer Überlegenheit der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention im beschriebenen Sinne ist für die Erprobungsstudie im Rahmen der Erprobung schon deshalb erforderlich, da die Feststellung des Potenzials der Methode entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO, ihrerseits gestützt auf Begründungszusammenhänge der gesetzlichen Neufassung der §§ 137 c und 137 e SGB V durch das GKV-Versorgungsstrukturgesetz – sowie der generell gerechtfertigten Erwartung, dass neue Methoden gegenüber bereits bestehenden eine Verbesserung darstellen sollten – impliziert, dass die Anwendung einer neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode eben das Potenzial einer Verbesserung gegenüber der Anwendung bestehender Methoden bedeuten kann, dies jedoch noch nicht belegt ist

Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte, hier anstelle der Mortalität als primärem Endpunkt, ist grundsätzlich möglich, sofern diese validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt. Letzteres ist insbesondere erforderlich, da auch die Ergebnisse zu validierten Surrogatparametern ggf. noch Unsicherheit in Bezug auf den Endpunkt, auf den sie abzielen, vermitteln, so dass deren Verwendung hier einer besonderen Begründung bedarf. Eine solche kann, sofern die Validität der Surrogatendpunkte sichergestellt ist, darin liegen, dass die notwendige Nachbeobachtungsdauer im Rahmen der Studie (sofern dies durch andere Vorkehrungen im Rahmen der Studie nicht hinreichend möglich ist) durch die Verwendung von Surrogatendpunkten reduziert werden kann. In Bezug auf möglicherweise geeignete Surrogatendpunkte liegen unterschiedliche Äußerungen vor. Einerseits wurde im Rahmen des Sachverständigengesprächs (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) geäußert, beim primären, nicht-metastasierenden kolorektalen Karzinom seien drei Jahre krankheitsfreies Überleben als Surrogat für Mortalität geeignet. Andererseits diskutiert eine aktuelle US-Leitlinie durchaus Probleme im Hinblick auf unterschiedliche Surrogatendpunkte insbesondere bezogen auf das Gesamtüberleben (S. MS-44)⁹. Ob ein Surrogatendpunkt als hinreichend validiert gelten kann, ist auf der Grundlage der hierfür maßgeblichen wissenschaftlichen Standards zu bestimmen. Insbesondere ist die Expertise des IQWiG, das der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragt hatte, Verfahren zur Validierung von Surrogatendpunkten in der Onkologie zu bewerten bzw. zu empfehlen, zu berücksichtigen¹⁰.

Zusätzlich sind neben in Bezug auf den Krankheitsfortschritt ggf. als Surrogatparameter geeigneten Größen insbesondere auch die Ergebnisse bereits vorliegender Studien zum Nutzen der Nachsorge generell zu berücksichtigen^{6,11}, z. B. bezogen auf die Ergebnisse zur Häufigkeit noch als „kurativ operabel“ identifizierter Rezidive. Solche Parameter eignen sich zwar, wie oben dargelegt, nicht als primäre Endpunkte. Es ist aber denkbar, dass sie (einzeln oder in Kombination) als Surrogatparameter für den primären Mortalitäts-Endpunkt verwendbar sind. Dies ist im Rahmen der Studienkonzeption bzw. der Studienprotokollerstellung, u. U. unter Zuhilfenahme von Modellrechnungen, zu prüfen und es sind ggf. Vorschläge zu erarbeiten. Falls hier wesentliche Unsicherheiten bestehen, so kann dem ggf. auch durch ein adaptives Studiendesign begegnet werden (s. Ausführungen zu § 4). Insbesondere sofern auf den Behandlungsprozess bezogene Parameter (wie z. B. die Rate „kurative behandelbarer“ Rezidive) eingehen, ist auch Sorge zu tragen, dass diese Prozesse präzise definiert bzw. spezifiziert werden (s. Ausführungen zu § 5). Falls Surrogatparameter für den primären Mortalitäts-Endpunkt verwendet werden, ist in jedem Falle die Mortalität selbst als sekundärer Endpunkt ebenfalls im Rahmen der Studie zu erheben. Generell ist anzumerken, dass in einem systematischen Review aus dem Jahr 2008⁵ zwar in einer Meta-Analyse der in diese Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien ein Mortalitätsvorteil für intensi-

⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Colon Cancer. Version 03.2014 (27.01.2014). NCCN.org

¹⁰ IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. www.iqwig.de

¹¹ Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D;

FACS Trial Investigators. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA. 2014 Jan 15;311(3):263-70

Anlage 1

vere gegenüber weniger intensiven Nachsorgeprogrammen ermittelt wurde. Die Ergebnisse einer aktuell publizierten Studie¹¹, in der eine intensivere Nachsorge (auf der Basis von CEA-Ermittlung und CT-Bildgebung sowohl einzeln als auch in Kombination) mit einer weniger intensiven Nachsorge randomisiert bei rund 1.200 Studienteilnehmer/-innen verglichen wurde zeigen jedoch, dass zwar signifikant mehr in kurativer Intention behandelte Rezidive bei intensiverer Nachsorge entdeckt wurden – dies aber nicht mit günstigeren Mortalitätsergebnissen verbunden war.

Sekundäre Endpunkte, insbesondere auch patientenrelevante Endpunkte entsprechend Absatz 1, können zusätzlich im Rahmen der Erprobungsstudie erhoben werden.

Die genaue Gestaltung der Studien in Bezug auf die genannten Sachverhalte und unter Berücksichtigung dieser ist Gegenstand der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 VerfO).

Zu § 4 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Bei der Erprobungsstudie gemäß dieser Richtlinie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO handeln (Studientyp). Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerfO ist der Nutzen, soweit möglich, durch solche Studien (Studien der Evidenzstufe I) zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszusprechen, so bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel § 13 Abs. 2 Satz 5 VerfO).

Eine solche Begründung ist in der bezeichneten Indikationsstellung der PET; PET/CT nicht erkennbar. Auch eine „andere Interventionsstudie“ (Evidenzstufe I c) entsprechend 2. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO stellt zumindest im vorliegenden Fall keine Alternative dar. Unabhängig davon, welche Studiendesigns im Rahmen dieser Bezeichnung benannt werden könnten, sind diese bedingt durch das Studiendesign einer geringeren Ergebnissicherheit zuzuordnen, als eine randomisierte, kontrollierte Studie. Es ist nicht ersichtlich, dass die Anwendung eines anderen Studiendesigns/Studientyps Vorteile aufwiese, die einer diesbezüglich adäquat geplanten und durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien nicht ebenso zu eigen wäre.

Insbesondere ermöglicht einzig die Randomisierung im Grundsatz den Ausgleich des Einflusses unbekannter Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf die Ergebnisse bzw. die ggf. gefundenen Ergebnisdifferenzen zwischen unterschiedlichen, auch diagnostischen, Vorgehensweisen. Eine nicht-randomisierte Erprobungsstudie wiese, schon auf Grund eines verzerrungsanfälligeren Studiendesigns, nicht die notwendige Ergebnissicherheit auf, um hier die zur Nutzenbewertung notwendige Klarheit zu schaffen. Es liegen in Bezug auf den Einsatz der PET/CT bei onkologischen Erkrankungen bereits randomisierte Studien vor¹³ – auch in Bezug auf eine mögliche Anwendung im Feld der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms⁷, wenn auch nicht im Rahmen der der Erprobung zugrundeliegenden Fragestellung bzw. im Rahmen der Indikation, die Gegenstand der Bewertung nach §135 Abs. 1 SGB V bzw. nach §137c SGB ist.

Somit ist die Erprobungsstudie als randomisierte, kontrollierte Studie durchzuführen, da nur von einer solchen Studie die in 2. Kapitel § 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO geforderten notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode der PET; PET/CT in der bezeichneten Indikation mit hinreichender Sicherheit erwartet werden können.

In Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren bzw. Untersuchungsmethoden stehen unterschiedliche Designvarianten zur Verfügung:

Zum 1. besteht die Möglichkeit, die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen einer Vorgehensweise unter Einschluss von PET; PET/CT (Interventionsgruppe) oder einer Vorgehensweise

Anlage 1

ohne Einschluss von PET; PET/CT (Kontrollgruppe, Vergleichsintervention) zuzulassen. Diese Vorgehensweise wird häufig als „Strategie“- oder „Markerdesign“ bezeichnet und entspricht im Wesentlichen einem randomisierten Vergleichsdesign, das bei der Bewertung unterschiedlicher, unmittelbar therapeutischer Behandlungsmethoden, bei Arzneimittel-Studien usw. angewandt wird.

Zum 2. ist ein Studiendesign möglich, bei dem alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zunächst mit beiden Methoden untersucht werden. Nur Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen die Untersuchungsergebnisse abweichen (bzw. in einem Maße voneinander abweichen, dass die Ergebnisse jeweils ein anderes therapeutisches Vorgehen nahelegen) werden randomisiert und es wird je nach Zulassung entweder entsprechend der Therapieempfehlung der einen oder der anderen Untersuchungsmethode vorgegangen. Dieses Studiendesign wird im Allgemeinen als „Diskordanzdesign“ bezeichnet.

Zum 3. ist ein Studiendesign möglich, in dem die Randomisierung im Hinblick auf unterschiedliche therapeutische Vorgehensweisen wirksam ist, alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer demnach eine der beiden Therapien nach dem Zufallsprinzip erhalten. Bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern wird, unabhängig von der Therapiezuordnung, eine (oder mehrere) interessierende Untersuchungen durchgeführt. Liegen die Ergebnisse der unterschiedlichen, randomisierten Therapiearme vor, so kann analysiert werden, ob auf der Grundlage von Ergebnissen der interessierenden Untersuchungsmethoden Subgruppen der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gefunden werden können, die wesentlich andere Ergebnisse als die Gesamtgruppe aufweisen (Interaktion zwischen Therapie und Diagnostik), wobei die Wesentlichkeit dieses Unterschiedes in der Regel als entweder (lediglich) „quantitativ“ oder als „qualitativ“ charakterisiert wird. Eine quantitative Interaktion bezeichnet hier ein zwar dem Ausmaß, nicht aber der Richtung nach, wesentlich anderes Ergebnis: die Patientin oder der Patient würden auch bei Berücksichtigung des Untersuchungsergebnisses dieselbe Therapie erhalten wie ohne dessen Kenntnis bzw. Berücksichtigung. Die Identifikation einer „qualitativen“ Interaktion für eine bestimmte Gruppe von Patientinnen und Patienten würde dagegen dazu führen, dass für diese (Sub-)Gruppe gegenüber der Gesamtgruppe von einer anderen Therapie bessere Ergebnisse zu erwarten sein würden. Lediglich eine solche „qualitative“ Interaktion wäre ein Ergebnis, das den Nutzen der interessierenden Untersuchung erweise. Diese Designvariante wird generell als „Interaktionsdesign“ bezeichnet.

Eine weitere Studiendesignvariante, in der eine Randomisierung zwischen Therapiealternativen nur für eine durch eine vorangegangene Diagnostik vorselektierte („angereicherte“) Gruppe von Patientinnen und Patienten durchgeführt wird („Anreicherungsdesign“) ist für die vorliegende Indikation bzw. Fragestellung nicht verwendbar. Ein solches Design setzt insbesondere voraus, dass sehr belastbare Hinweise für die Nicht-Wirksamkeit einer der therapeutischen Alternativen in der Gruppe der nicht vorselektierten Patienten vorliegen (selbst dann sind Irrtümer möglich¹²). Dies ist in Bezug auf die vorliegende Fragestellung bzw. Indikation nicht gegeben.

Grundsätzlich sind Studien aller der drei genannten Designvarianten (Marker-basiertes Design, Diskordanz-Design, Interaktions-Design) geeignet, den Nutzen der PET; PET/CT in dem bezeichneten Anwendungsfeld zu belegen bzw. zu widerlegen, und diese Designvarianten unterscheiden sich im Hinblick auf die erzielbare Ergebnissicherheit nicht wesentlich. Im Hinblick auf praktische Aspekte der Studienplanung und Studiendurchführung ist jedoch von Unterschieden auszugehen. So kann zugunsten der Designvariante 2 („Diskordanzdesign“) ggf. angeführt werden, dass hier lediglich die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, bei denen die zu vergleichenden Untersuchungsmethoden (relevant) differieren, randomisiert und in Bezug auf die relevanten Endpunkte hin nachbeobachtet werden müssen. Dies kann, insbesondere bei einer hohen Zahl erwarteter konkordanter Befunde, einen erheblichen Vorteil darstellen. Andererseits ist es jedoch not-

¹² Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: one size does not fit all. *J Biopharm Stat.* 2009;19(3):530-42.

Anlage 1

wendig, beide Untersuchungsmethoden (bzw. Intervention und Vergleichsintervention) bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zunächst anzuwenden. Dies gilt auch für die 3. Designvariante („Interaktionsdesign“), da hier alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ebenfalls zu untersuchen sind.

Ein wesentlicher Gesichtspunkt, der sowohl für Designvariante 2 („Diskordanzdesign“) als auch für Designvariante 3 („Interaktionsdesign“) gilt ist mithin, dass hier, zumindest bezogen auf die Intervention PET; PET/CT, Untersuchungen durchgeführt werden müssen, die jedoch im Rahmen von Studien nach diesen Designs nicht handlungsrelevant in Bezug auf die Therapieentscheidung sein können und dürfen. In einer Studie nach dem Diskordanzdesign dürften zumindest die Befunde der PET; PET/CT-Untersuchungen bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, die im Rahmen der Randomisierung der Vorgehensweise gemäß der Vergleichsintervention zugelost wurden, nicht zur Findung der Therapieentscheidung herangezogen werden. Bei einer Studie entsprechend dem Interaktionsdesign gälte dies für sämtliche PET; PET/CT-Untersuchungen. Es steht in Frage, ob eine solche Vorgehensweise im Rahmen einer Studie realisierbar ist. Die Durchführung der PET; PET/CT-Untersuchung und ihre nicht selten komplexe Befundung ggf. durch mehrere Spezialistinnen oder Spezialisten müsste hier vollständig getrennt von der therapeutischen Entscheidungsfindung erfolgen und die Therapieentscheidung gegenüber den PET; PET/CT-Ergebnissen zuverlässig verblindet werden. Tatsächlich ist zu beobachten, dass Diskordanz- und insbesondere Interaktionsdesign-Studien vorwiegend auf dem Gebiet von „Biomarkern“ (im engeren Sinne von „Labortest“ z. B. auf der Grundlage von Genexpressionsanalysen) durchgeführt werden bzw. bei Untersuchungsmethoden, die objektivierbar in einen spezifischen Wert münden oder das Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein einer bestimmten Charakteristik anzeigen, ohne dass im Regelfall eine komplexe Befundung und Bewertung ärztlicher Expertinnen/Experten unmittelbar bezogen auf die diagnostische Intervention im Behandlungsprozess notwendig ist. Auch eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu randomisierten Studien zur PET; PET/CT¹³ weist hier nahezu ausschließlich Studien aus, die gemäß eines „Strategiedesigns“ (Designvariante 1) durchgeführt wurden, wenn auch darauf hingewiesen wird, dass unter den als gegenwärtig in Durchführung befindlichen Studien eine Reihe von Studien das Interaktionsdesign verwendet. Dieses ist jedoch, wie dargelegt, nur dann verwendbar, wenn die Ergebnisse der Untersuchung keinen Einfluss auf die Therapiegestaltung haben sollen.

Auf den beschriebenen Grundlagen ist davon auszugehen, dass eine Erprobungsstudie als randomisierte, kontrollierte Studie gemäß der o. g. Designvariante 1 (Strategie- oder Markerbasiertes Design) durchzuführen ist. Es kann jedoch vorgesehen werden, im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (2. Kapitel § 25 VerfO) die Möglichkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie entsprechend einer der genannten, anderen Designvarianten prüfen zu lassen.

Die Möglichkeiten eines adaptiven Designs der Studie unter Einbeziehung von vorgeplanten Zwischenauswertungen ist ernsthaft zu prüfen. Aufgrund hoher Unsicherheit über den Zusammenhang insbesondere intermediärer Ergebnisse (z. B. in Bezug auf das tatsächliche Ausmaß, in dem die frühere Identifizierung zusätzlicher Rezidive im PET/CT-Studienarm tatsächlich gelingt) zu patientenrelevanten Zielgrößen und insbesondere der der Fallplanung zugrunde gelegten Erwartung zur primären Mortalitäts-Zielgröße (oder ggf. Surrogatparametern, s. Ausführungen zu § 3) erscheint dies ratsam. Im Rahmen der noch laufenden Studie kann geprüft werden, ob das primäre Studienziel noch erreicht werden kann. Ggf. können daraufhin Änderungen z. B. in Bezug auf die Zahl der in die Studie einzubeziehenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer notwendig werden.

Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention) soll 2 Jahre nicht unter- und 5 Jahre nicht überschreiten. Dieses Intervall kann aufgrund der erheblichen Unsicherheiten betreffend den erwarteten Nutzens der PET/CT im Rahmen der dieser Erprobung zugrunde-

¹³ 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.

Anlage 1

liegenden Fragestellung nur bedingt eingegrenzt werden. Im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Erstellung eines Studienkonzeptes bzw. Studienprotokolls (§ 25 2. Kapitel, VerfO) sind hier genauere Festlegungen zu treffen. Die Möglichkeit eines ggf. noch abweichenden Beobachtungszeitraumes (unter 2 Jahren und über 5 Jahre) kann dabei geprüft werden.

Zu § 5 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

Im Rahmen der Studienkonzeption, der Erstellung des Studienprotokolls und der Studiendurchführung sind Qualitätsanforderungen zu definieren bzw. Maßnahmen zu deren Einhaltung zu bestimmen. Diese sind insbesondere zu folgenden Qualitätsaspekten notwendig: 1. Aufklärung und ggf. Einwilligung der Patientinnen und Patienten, 2. Ein nachvollziehbares Screening ggf. für eine Studie in Frage kommender Patientinnen/Patienten in dem oder den Studienzentren, 3. Definition von Strukturqualitätskriterien für Studienzentren, sowohl bezogen auf die Ausstattung als auch bezogen auf die Personalqualifikationen einschließlich Vorgaben für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, 4. Die adäquate Definition standardisierter Vorgehensweisen sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie, sowie 5. die Beachtung einschlägiger gesetzlicher Regelungen und Regelungen guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis.

Eine adäquate Aufklärung von Patientinnen und Patienten (zu 1. oben), insbesondere vor Erfragen der Einwilligung zur Teilnahme an der zu entwickelnden Studie, ist zu gewährleisten. Es sind ggf. angemessene Hilfsmittel anzuwenden, die ein adäquates Verständnis der möglichen Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen fördern und diesen somit eine freie und informierte Entscheidung zu ermöglichen. Ein nachvollziehbarer und prüfbarer Screening-Prozess (zu 2. oben) ggf. für eine Studie in Frage kommender Patientinnen und Patienten ist in jedem Zentrum zu etablieren. Damit soll sichergestellt werden, dass die mögliche Verzerrung durch ein ansonsten ggf. willkürlich durchgeführtes Screening vermieden wird. Voraussichtlich sind (zu 3. oben) in die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rKRK mehrere Fachdisziplinen einbezogen (z. B. Onkologie, Chirurgie, Radiologie, Nuklearmedizin), sodass deren Zusammenarbeit (ggf. auf der Grundlage bestehender Strukturen, wie z. B. interdisziplinärer Tumorboards) erforderlich ist. Studienzentren bzw. ggf. einzelne Personen müssen zudem über die notwendige Fachexpertise zur Behandlung des rKRK auf hohem Qualitätsniveau verfügen. Auch aufgrund der Ergebnisse des Sachverständigengesprächs (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) ist vorzusehen, dass im Rahmen der Studie nur PET/CT-Kombinationsgeräte zur Anwendung gelangen. Die weitest mögliche Standardisierung sowohl für die Intervention als auch für die Vergleichsintervention sowie weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Studie (z. B. der Kriterien zur Beurteilung der Operabilität bei geplanter kurativer Resektion) dient zum einen einer qualitativ gesicherten Versorgung im Rahmen der Studien sowie insbesondere der Eingrenzung möglicher Störgrößen im Hinblick auf die Rückführbarkeit vom Studienergebnis bzw. des Ergebnisunterschiedes zwischen Intervention und Vergleichsintervention.

Eine Verblindung unterschiedlicher Gruppen von Beteiligten (Studienteilnehmer/-innen, onkologisch verantwortliche Ärzte/Ärztinnen, Radiologen/Radiologinnen, Nuklearmediziner/ Nuklearmedizinerinnen, Chirurgen/Chirurginnen, Verantwortliche für die statistische Auswertung) soll so weit als möglich und vertretbar umgesetzt werden. Weitere Vorkehrungen zur Verhinderung des Auftretens von Verzerrungen (insbesondere die verdeckte Gruppen-Zuordnung bei der Randomisierung von Studienteilnehmern/-innen und eine zentrale Randomisierung) sollen vorgesehen und durch entsprechende Vorgaben angemessen sichergestellt werden. Im Rahmen der Protokollerstellung soll geprüft werden, ob Zwischenauswertungen, ein Safety Board oder Elemente eines adaptiven Designs vorgesehen bzw. eingerichtet werden sollen.

Genauere Festlegungen zu Qualitätsanforderungen sollen im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution nach 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden.

Anlage 1

Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer die nicht an der Erprobung teilnehmen, die Methode, der die Erprobung gilt, aber dennoch anwenden, wird der G-BA ggf. nach Vorlage der Studienkonzeption bzw. des Studienprotokolles entsprechend § 137e Abs. 2 Satz 3 bzw. nach 2. Kapitel § 22 Abs. 1 Satz 4 der VerFO in einer Richtlinie nach § 137 SGB V regeln.

Zu § 6 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobung (der Erprobungsstudie) sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen, damit eine breite Rezeptionsmöglichkeit sichergestellt ist. Ein Höchstmaß an Transparenz in Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und in Bezug auf die Ergebnisse ist erforderlich. Der im Grundsatz bereits gut bekannten und national wie international diskutierten Thematik von Transparenzmängeln und Publikations-Bias (selektiver Veröffentlichung von Studien/Studienergebnissen) ist entsprechend zu begegnen. Dazu dient sowohl die Publikation des Studienprotokolls in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift („peer Review-Verfahren“), als auch die Registrierung der Studien in einschlägigen Registern klinischer Studien. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift ist notwendig. Darüber hinaus ist jüngst erneut deutlich geworden¹⁴, dass die Publikation einzelner Aufsätze in wissenschaftlichen Fachzeitschriften u. U. nicht ausreicht. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline¹⁵) ist notwendig. Darüber hinaus sollte die Publikation dieses Studienberichts oder einer Dokumentation, die wesentlich denselben Informationsumfang aufweist, ebenfalls vorgesehen werden. Zudem sollte auch die Publikation (anonymisierter) Daten ggf. erwogen werden.

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festzulegen.

3 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

¹⁴ Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med. 2013 Oct;10(10):e1001526

¹⁵ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3.

Anlage 1

4 Verfahrensablauf

[wird später eingefügt]

5 Bürokratiekosten

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.

6 Fazit

[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens eingefügt]

7 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerfO-Beschlussbegleitende Informationen

Es soll eine Schätzung der Kosten der Studiendurchführung (studienbedingter Mehraufwand der Studienzentren und zentrale Leistungen zur Durchführung der Studie, inklusive vorbereitenden Arbeiten, Monitoring, Auswertung und Veröffentlichung) durchgeführt werden. Diese soll, ausgehend vom Studienprotokoll, auf einer nachvollziehbaren Grundlage durchgeführt werden. In Bezug auf die Personalkosten sind dabei die dem Qualifikationsniveau der an der Durchführung der Studie Beteiligten (in Bezug auf die jeweils diesem Qualifikationsniveau zuzuordnenden Tätigkeiten) zuzurechnenden Vergütungen bzw. den Studienzentren entstehende Kosten zugrunde zu legen. Weitere, darüber hinausgehende, Zahlungen sind nicht zu berücksichtigen.

Da eine genaue Kostenkalkulation erst nach Erstellung des Studienprotokolls erfolgen kann, ist nur eine erste, sehr grob-orientierende Einschätzung möglich. Diese basiert auf zwei Kenngrößen: der erwarteten Zahl an Studienteilnehmern sowie den geschätzten Kosten pro Studienteilnehmer. In Bezug auf die erwartete Zahl der Studienteilnehmer bestehen aufgrund einer Reihe von in den Tragenden Gründen ausführlich beschriebenen Faktoren erhebliche Unsicherheiten. Es ist daher angemessen, zunächst eine Spannbreite der erwarteten Zahl von Studienteilnehmer zu nennen. Als untere Grenze wird von ungefähr 130 Studienteilnehmer/-innen ausgegangen. Als, allerdings insbesondere unsichere, Obergrenze von rund 1.200 Studienteilnehmer/-innen ausgegangen, die in einer aktuell publizierten randomisierten Studie im Rahmen der Nachsorge eingeschlossen worden waren.

Internen Abschätzungen zu Folge, die durch das IQWiG auf der Grundlage von Kostenschätzungen von Koordinationszentren klinischer Studien übermittelt wurden, könnten Kosten von rund 3.000 Euro pro Patientin bzw. Patient erwartet werden. Die erwarteten Kosten pro Patientin bzw. Patient für eine onkologische Phase III-Studie, mit vergleichsweise anspruchsvollen Designvoraussetzungen, wurden in einem anderen Kontext auf rund 5.000 US-Dollar geschätzt (Lewin Group 2005¹⁶, Exhibit ES-1). Berücksichtigt man zusätzlich einen Faktor von rund 0,7 für eine Umrechnung von US-Dollar in Euro und eine jährliche Inflationsrate von rund 3% (Daten aus 2003 auf 2014 hochgerechnet), so ergeben sich geschätzte Kosten pro Patientin bzw. Patient in einer grob-orientierenden Größenordnung von rund 4.550 Euro.

Ansatz	Anzahl Studienteilnehmer/-innen (#1)	Kosten pro Studienteilnehmer/-in (#2)	Kosten (gesamt)
min (#1)/min (#2)	130	3000	390.000 €
min (#1)/max (#2)	130	4550	591.500 €
max (#1)/min (#2)	1200	3000	3.600.000 €
max (#1)/max (#2)	1200	4550	5.460.000 €

¹⁶ The Lewin Group. 2005. Guidance document for implementing effective cancer clinical Trials. <http://accrualnet.acscreativeclients.com/resources/GuidanceDocument.pdf> (Zugriff: 01.10.2013)

Anlage 1

Mithin ergäben sich voraussichtlich, unter Berücksichtigung sehr erheblicher Unsicherheiten in Bezug auf viele Faktoren (u. a. Zahl der Studienzentren, Umfang der Dokumentation, Häufigkeit der Visiten, Intensität des Monitoring, Kosten für Probandenversicherungen, besondere gesetzliche Anforderungen etc.) Studienkosten (studienbedingter Mehraufwand bzw. Kosten der wissenschaftlichen Auswertung und Begleitung) zwischen rund 0,4 Millionen Euro und rund 5,5 Millionen Euro, (vgl. Tabelle oben) die lediglich eine erste, grob-orientierende Größenordnung darstellen können.

A-4 Stellungnahmen

Grundsätzlich sind nur solche Ausführungen aus den Stellungnahmen in den nachstehenden Tabellen abgebildet, die Änderungsvorschläge oder Kommentare zu den Beschlussentwürfen enthalten sowie die zugehörigen Begründungen; Ausführungen, wie z. B. solche, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben, werden dementsprechend nicht dargestellt. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang zu diesem Dokument abgebildet.

A-4.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

A-4.1.1 Änderung der KHMe-RL und der MVV-RL

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
BÄK	<p>Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert diagnostischer Methoden besteht in der ggf. (gegenüber anderen diagnostischen Vorgehensweisen) veränderten Therapie und Bewertung der ggf. darauf beruhenden Ergebnisveränderung in Bezug auf Nutzen und Schaden, festgestellt anhand patientenrelevanter Zielgrößen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenaue Festlegung der Größe von Tumoren als</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend ge-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.	die“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.	ändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Bestimmung und Abgrenzung von Indikationen und Vorgehensvarianten in Bezug auf die Bewertungen von Methoden wird jeweils spezifisch vorgenommen. Im Übrigen ist die Anwendung der PET; PET/CT bei Lymphomen nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass mit den vorgelegten Beschlussentwürfen zur Aussetzung der Beratungen die Grundlage geschaffen werden soll, in einer Erprobungs-Richtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien zu erhöhen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Nachdem der Stellungnehmer grundsätzliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer Erprobungsstudie äußert, stimmt er am ehesten dem DKG/PatV-Vorschlag zu. Da DKG/PatV aber nun aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlässt und die Beschlussdokumente dahingehend ändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken, wird nun die Position des SN vollständig nachvollzogen und entsprechend gewürdigt. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
	Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der die Aussetzung konkretisiert für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.	<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der G-BA begrüßt seinerseits, dass der Stellungnehmende die Initiative des in Hinblick auf den Erkenntnisgewinn zur PET; PET/CT unterstützt. In Bezug auf den geäußerten grundsätzlichen Zweifel ist anzumerken, dass die Bedeutung des Erkenntnisgewinnes bzw. der Informationswert diagnostischer Methoden besteht in der ggf. (gegenüber anderen diagnostischen Vorgehensweisen) veränderten Therapie und Bewertung der ggf. darauf beruhenden Ergebnisveränderung in Bezug auf Nutzen und Schaden, festgestellt anhand patientenrelevanter Zielgrößen besteht. Der G-BA gelangt bei seiner Bewertung des möglichen Einsatzes von</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
		<p>PET; PET/CT-Untersuchungen im Rahmen der der Beratung nach den §§ 135 und 137 c SGB V zugrunde liegenden Indikation zum Ergebnis, dass der Nutzen der PET; PET/CT in dieser Indikation nicht nachgewiesen ist. Das Potenzial besteht primär in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik sowie ergänzend in der Aufklärung von unklaren Befunden in Bezug auf das Vorliegen und ggf. die Charakterisierung eines Rezidivs. In Bezug auf letztere Fragestellung ist eine Beschränkung auf einen durch einen CEA-Anstieg begründeten Rezidivverdacht nicht ausreichend, wie in den Tragenden Gründen dargelegt. Da darüber hinaus kein Potenzial der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom erkennbar ist, erstreckt sich der Aussetzungsbeschluss sachgerecht auf die der Beratung und Bewertung insgesamt zugrundeliegende Indikation des kolorektalen Rezidivs.</p>	
DGAV	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) stimmt den Beschlussentwürfen gemäß Anlage 1 und Anlage 2 zu.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese generelle Zustimmung wird zur Kenntnis genommen. DKG/PatV verlassen nun aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ und ändern die Beschlussdokumente dahingehend, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken, Aufgrund fehlender Adressierung von Einzelaspekten in der SN, entfällt hier eine detaillierte Würdigung.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der G-BA nimmt die Zustimmung durch den Stellungnehmenden zur Kenntnis und begrüßt diese.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE ergeben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
			keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
DGN	Die Postponierung der laufenden, im Jahr 2006 beantragten Beratungen des G-BA zu den sonstigen Indikationsbereichen der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/Computertomographie (CT) bis zum 31. Dezember 2020 führt zu einem Systemversagen. Eine Bearbeitungszeit für einen Bewertungsauftrag von mehr als 14 Jahren ist inakzeptabel und bedarf einer Beschlusskorrektur.	Position DKG/PatV	Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		Die Kritik zu langer Beratungszeiten ist nachvollziehbar. Da nunmehr Beschlussentwürfe für den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung vorgelegt werden, kann die Beratung zügig abgeschlossen werden.	
	Position GKV-SV/KBV	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.	
	Eine möglichst schnelle Durchführung der Nutzenbewertung liegt unbestritten im allgemeinen Interesse. Insofern der Stellungnehmende zum Ausdruck bringen möchte, dass lange Beratungszeiträume – die nicht zuletzt auf der nach wie vor inadäquaten Erkenntnisgrundlage zum Nutzen oder Schaden der PET; PET/CT – beruhen – dazu führen sollen, dass eine Leistung, deren Nutzen nicht belegt ist auch in der vertragsärztlichen Versorgung zur Verfügung stehen soll, so ist dem bereits auf gesetzlicher Grundlage zu widersprechen (§ 135 SGB V Abs. 1). Insofern der Stellungnehmende den Nutzen der PET; PET/CT beim der Anwendung bei rezidivierenden kolorektalen Karzinom für belegt hält, so ist dem zu widersprechen (s. Tragende Gründe).		
Für die DGN ist nicht nachvollziehbar, warum die Beratung zu den übrigen Teilbereichen aus dem großen Indikationsfeld der PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom langfristig ausgesetzt wird, während lediglich Teilbereiche dieses Indikationsfeldes in die Erprobungsregelungen einbezogen werden sollen.	Position DKG/PatV	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich	
	Diese Anmerkung ist nachvollziehbar; da die Beschlussentwürfe dahingehend geändert werden, das Belassen in der Versorgung bzw. den Einschluss zu erwirken, erübrigen sich diesbezügliche Änderungen.		
	Position GKV-SV/KBV		
Wie in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf zur Aussetzung der Beratungen ausgeführt, besteht das Potenzial der PET;PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zum einen, primär, in dem möglichen Nutzen der PET; PET/CT bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik und, ggf. zusätzlich			

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>Als nicht nachvollziehbar und widersprüchlich erweisen sich unterschiedliche Entscheidungen zur PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für verschiedene Versorgungssektoren:</p> <p>Am 20. Februar 2014 hat der G-BA den Einschluss der PET bzw. PET/CT als "Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode" für den Sektor der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung § 116b SGB V/ASV-RL beschlossen. Bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie sind PET bzw. PET/CT jetzt Bestandteil der ASV-RL. Vor dem Hintergrund dieses Beschlusses darf angenommen werden, dass der G-BA den Nutzen der PET bzw. PET/CT für den entsprechenden Indikationsbereich anerkannt hat. Hier wird jetzt allerdings der Nutzen nicht anerkannt, sondern lediglich das Potential für den Nutzen gesehen. Für den ambulanten und stationären Sektor werden damit wesentlich abweichende Beschlussvorlagen präsentiert. In den Tragenden Gründen findet sich keine Erklärung für die Existenz der genannten Unterschiede in der sektorenspezifischen Versorgung.</p> <p>Dabei sind gerade für die PET und PET/CT als nicht-invasive diagnostische Verfahren keinerlei sektorenspezifische Unterschiede erkennbar. Insofern bestehen große Zweifel bezüglich der Konsistenz der zur Diskussion gestellten</p>	<p>bei der Abklärung eines Rezidivverdacht, insofern dieser mit Hilfe anderer Diagnostik nicht geklärt werden kann. Ein darüber hinausgehendes Potenzial der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom ist nicht erkennbar.</p> <p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass für unterschiedliche „Versorgungssektoren“ unterschiedliche Leistungsvoraussetzungen im Hinblick auf solche Methoden gelten, für die Bewertungsverfahren durchgeführt werden, ein Nutzen- oder Schadensbeleg aber (noch) nicht vorliegt. Dies ist in Bezug auf die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom der Fall und gilt aufgrund unterschiedlicher gesetzlicher Vorgaben und deren Umsetzung in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sowohl für die vertragsärztliche Versorgung als auch für die Krankenhausbehandlung und die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV). Insbesondere setzt die Einbeziehung einer Methode in die ASV nicht voraus, dass ein Nutzenbeleg für diese Methode vorliegt. Vielmehr wird in § 116 b SGB V sowie in § 5 Absatz 2 der ASV-Richtlinie (Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V - ASV-RL) ausgeführt, dass Untersuchungs- und Behandlungsmethoden Gegenstand des Leistungsumfangs in der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung sein können, soweit der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Beschlüsse nach § 137c SGB V für die Krankenhausbehandlung keine ablehnende Entscheidung getroffen hat. Ein Widerspruch ist insofern nicht erkennbar, als dass davon ausgegangen werden kann, dass die Erprobungsstudien, im Hinblick auf die die Aussetzung erfolgt, eine Entscheidung ermöglichen werden, ob eine Nutzen oder Schaden der PET; PET/CT vorliegt und dementsprechende Beschlüsse dann für alle Versorgungssektoren</p>	<p>keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p> <p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>Beschlussvorlagen des G-BA.</p> <p>Aus diesen Gründen lehnt die DGN die vorliegenden Beschlussentwürfe sowohl von DKG/PatV als auch von GKV-SV/KBV ab. In Bezug auf den o.g. G-BA-Beschluss vom 20. Februar 2014 hinsichtlich Einsatz der PET bzw. PET/CT als "Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode" im Bereich der ASV-RL empfehlen wir den Einschluss der PET bzw. PET/CT sowohl als Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung als auch den Verbleib dieser Methode im Leistungsumfang der stationären Versorgung.</p>	<p>(unter zusätzlicher Berücksichtigung sektorenspezifischer Erwägungen) gleichsinnig gefasst werden können.</p>	
Dt. Krebsgesellschaft	<p>Darüber hinaus ist vorgesehen, durch die Erprobungsstudien diesen Indikationsbereich zur Entscheidung auszusetzen. Damit wird Patienten der generelle Zugang zu dieser Technologie verwehrt und macht sie damit von lokalen und regionalen Entscheidungen und Entscheidungsträgern abhängig. Das steht einer flächendeckend hohen Versorgungs- und Behandlungsqualität entgegen, wogegen wir entschieden protestieren. Aus diesem Grund lehnen wir die vorliegenden Beschlussvorlagen zu den o.g. Änderungen der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) und Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) ab.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Ein laufendes Methodenbewertungsverfahren vermag nichts an den grundsätzlichen, sektorenspezifischen Leistungsvoraussetzungen zu ändern, solange es nicht abgeschlossen werden kann, da wesentliche Erkenntnisse zum Nutzen nicht vorliegen, aber eine Potenzial der Methode erkennbar ist, insofern dieses im Rahmen einer Studie geprüft werden kann. Insofern der Stellungnehmende den Nutzen der PET; PET/CT beim der Anwendung bei rezidivierenden kolorektalen Karzinom für belegt hält, so ist dem zu widersprechen (s. Tragende Gründe).</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
SSK		<p>Position DKG/PatV</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>Die Strahlenschutzkommission lehnt beide Beschlussvorlagen der GKV-SV/KBV und der DKG/PatV ab. Bei den benannten Indikationen bei kolorektalen Karzinomen sind aus der Sicht der SSK bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die 18F-Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET(/CT) für die Anwendung gegeben.</p> <p>Die Änderungen der Richtlinien erübrigen sich bei Wegfall der Erprobungsstudien. Diese Änderung wird von der SSK als eine verwaltungstechnische Umsetzung im Rahmen der Erprobungsstudien gesehen ohne unmittelbare Einwirkung auf den Strahlenschutz und wird daher nicht kommentiert. Die breite Nichtverfügbarkeit der Untersuchung in der gesetzlichen Krankenversorgung bis 2020 wird als negativ für die Versorgung der gesetzlich versicherten Patienten gesehen. Unabhängig davon ist folgender Kommentar zu den Erprobungsstudien festzuhalten.</p>	<p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Insofern die Anwendung der PET; PET/CT bei rezidivierenden kolorektalen Karzinom heute im Bereich der Krankenhausversorgung oder anderweitig erfolgt, ist davon auszugehen, dass die relevanten rechtlichen Regelungen zum Strahlenschutz eingehalten werden. Dem Stellungnehmer ist insofern zuzustimmen, als dass die Aussetzungsbeschlüsse wesentlich im Zusammenhang mit der geplanten Erprobung zu sehen sind. Insofern der Stellungnehmende den Nutzen der PET; PET/CT beim der Anwendung bei rezidivierenden kolorektalen Karzinom für belegt hält, so ist dem zu widersprechen (s. Tragende Gründe).</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

A-4.1.2 Erp-RL – Ausbreitungsdiagnostik

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
<p>BÄK</p>	<p>Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert diagnostischer Methoden besteht in der ggf. (gegenüber anderen diagnostischen Vorgehensweisen) veränderten Therapie und Bewertung der ggf. darauf beruhenden Ergebnisveränderung in Bezug auf Nutzen und Schaden, festgestellt anhand patientenrelevanter Zielgrößen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
		<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
	<p>Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenaue Festlegung der Größe von Tumoren als auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.</p>	<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Bestimmung und Abgrenzung von Indikationen und Vorgehensvarianten</p>	<p>Aufgrund der vor-</p>

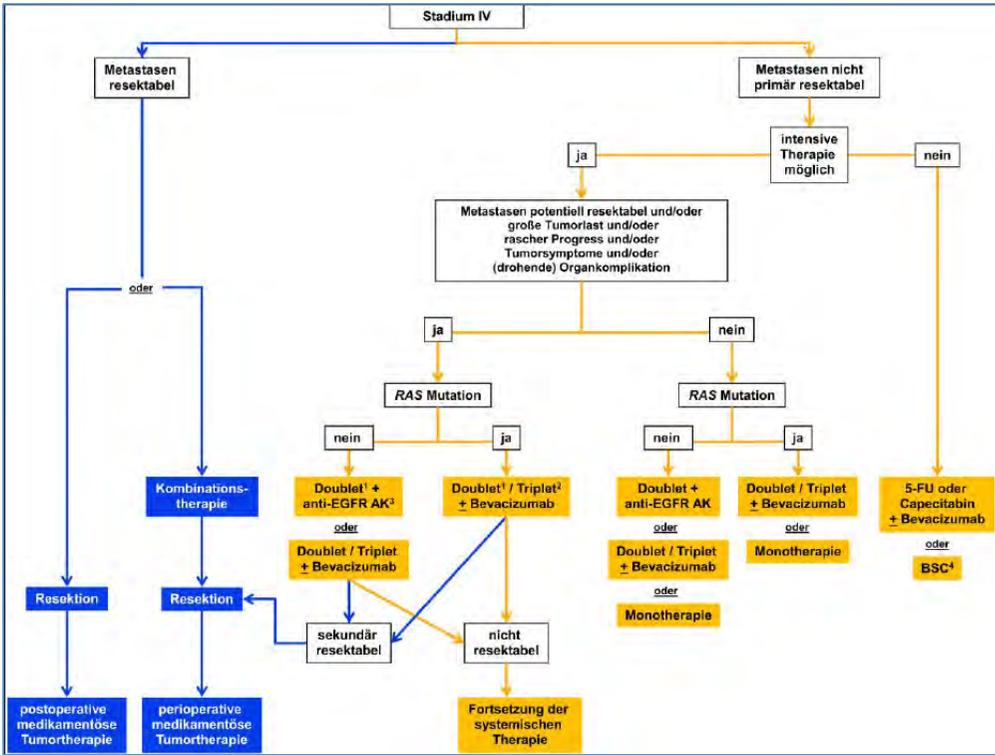
Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		in Bezug auf die Bewertungen von Methoden wird jeweils spezifisch vorgenommen. Im Übrigen ist die Anwendung der PET; PET/CT bei Lymphomen nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.	getragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass auf der Grundlage der Aussetzungsbeschlüsse in einer Erprobungsrichtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien erhöht werden sollen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der G-BA begrüßt seinerseits, dass der Stellungnehmende die Initiative des in Hinblick auf den Erkenntnisgewinn zur PET; PET/CT unterstützt. In Bezug auf den geäußerten grundsätzlichen Zweifel ist anzumerken, dass die Bedeutung des Erkenntnisgewinnes bzw. der Informationswert diagnostischer Methoden in der ggf. (gegenüber anderen diagnostischen Vorgehensweisen) veränderten Therapie und Bewertung der ggf. darauf beruhenden Ergebnisveränderung in Bezug auf Nutzen und Schaden, festgestellt anhand patientenrelevanter Zielgrößen besteht.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der Erprobungsrichtlinien in Konsistenz zu den Aussetzungsbeschlüssen vorsieht, in denen die Aussetzung für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik konkretisiert sind.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Nachdem der Stellungnehmer grundsätzliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer Erprobungsstudie äußert, stimmt er am ehesten dem DKG/PatV-Vorschlag zu. Da DKG/PatV aber nun aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlässt und die Beschlussdokumente dahingehend ändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken, wird nun die Position des SN vollständig nachvollzogen und entsprechend gewürdigt.</p>	Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.	Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Entwürfe der Aussetzungsbeschlüsse formulieren das Potenzial der PET; PET/CT im Hinblick auf die präoperative Ausbreitungsdiagnostik in gleicher Weise wie der entsprechende Entwurf der Erprobungs-Richtlinie. Insofern ist die Präferenz des Stellungnehmenden nicht nachvollziehbar.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	<p>Die Bundesärztekammer möchte an dieser Stelle allerdings auch darauf hinweisen, dass der Dissens in den vorgelegten Beschlussentwürfen deutlich über zentrale inhaltliche Fragen der konkreten Indikation hinausgeht. Die Rahmenvorgaben zur Durchführung der Erprobungsstudie sind komplett dissent. Offenbar war es nicht möglich gewesen, sich auch nur für einen einzigen der geplanten Paragraphen auf einen gemeinsamen Wortlaut zu verständigen. Dies ist nicht mehr durch unterschiedliche fachliche Einschätzungen zur Methode oder zur Indikation erklärbar, sondern lässt einen Beratungsstand erkennen, der einer Einleitung des Stellungnahmeverfahrens noch nicht angemessen ist.</p> <p>Dies erscheint umso gravierender, als dass der G-BA mit der Formulierung einer Erprobungs-Richtlinie regulatives Neuland betritt, von dem nicht nur Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenhäuser betroffen sind, sondern auch Dritte, wie z. B. die Hersteller von Medizinprodukten sowie eine noch festzulegende unabhängige wissenschaftliche Institution. Auch unter diesem Aspekt wäre ein höherer Reife-</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Einschätzung des SN kann nachvollzogen werden. Da wie bereits vom SN angemerkt hier erstmals eine Erprobungsstudie aus einem § 137c-Verfahren auf den Weg gebracht werden sollte, bestanden tatsächlich unterschiedliche Vorstellungen der Bänke bzgl. der Darstellung. Auch die Tatsache, dass eine inhaltliche Konsentierung zwar angestrebt wurde, aber nicht möglich war, hat den Umfang des Stellungnahmegegenstands erhöht. Der G-BA wird sich zukünftig noch stärker bemühen, dissente Positionen leicht ersichtlich und konsentierbare Teile so weit wie möglich einheitlich abzubilden.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Grundsätzlich erscheint eine Konsentierung von Beschlussentwürfen vor Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wünschenswert. Aus der Tatsache dass unterschiedliche Beschlussentwürfe vorgelegt wurden, ist jedoch nicht</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE ergeben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	grad der G-BA-internen Beratungen wünschenswert gewesen.	auf einen mangelnden „Reifegrad“ der Entwürfe zu schließen. Da, wie der Stellungnehmende richtig anmerkt, der G-BA hier Neuland betritt, sind unterschiedliche Ausgestaltungen der denkbaren Vorgaben geradezu zu erwarten. Das Stellungnahmeverfahren ermöglicht den Stellungnehmenden hierzu eine Kommentierung.	keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
DGAV	Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) stimmt den Beschlussentwürfen gemäß Anlage 1 und Anlage 2 zu.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese generelle Zustimmung wird zur Kenntnis genommen, DKG/PatV verlassen nun aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ und ändern die Beschlussdokumente dahingehend, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Aufgrund fehlender Adressierung von Einzelaspekten in der SN, entfällt hier eine detaillierte Würdigung.</p>	Aufgrund der vorgetragenen Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE ergeben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der G-BA nimmt die Zustimmung durch den Stellungnehmenden zur Kenntnis und begrüßt diese.</p>	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
DGHO	Für den Wert der PET als bildgebende Diagnostik	Position DKG/PatV	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	zur Stadienerhebung und zur Therapiesteuerung im Rezidiv liegen zwei prospektiv randomisierte Studien vor. In einer der beiden Studien wurde die Zahl an Laparotomien durch den Einsatz der PET signifikant reduziert, in der anderen Studie war die Zahl chirurgischer Eingriffe gleich. In beiden Studien hatte die PET keinen Einfluss auf krankheitsfreies und Gesamtüberleben.	<p>Diese Aspekte sind in unserem Entwurf zwar bereits berücksichtigt, aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Darlegung des Stellungnehmenden ist, bis auf einen Punkt, zutreffend. Es trifft nicht zu, dass in einer der beiden Studien die Zahl an Laparotomien signifikant reduziert wurde. Bei der vom Stellungnehmer implizit genannten Studie von Ruers et al. wurden von 75 Patienten in der Interventionsgruppe (mit PET/CT) lediglich 5 nicht operiert, während in der Kontrollgruppe (ohne PET/CT) alle 75 Patienten operiert wurden. In der Studienpublikation wird nicht für die Differenz 0/5 der in der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe nicht-operierten Patienten ein signifikanter Vorteil reklamiert, sondern in Bezug auf die Zielgröße „überflüssige/unnötige (<i>futile</i>) Eingriffe“.</p> <p>Diese Zielgröße (bzw. zunächst deren Benennung) läuft insofern Gefahr missverstanden zu werden, als dass es sich bei vielen Patienten (eben allen außer den 5 Patienten, bei denen tatsächlich kein Eingriff vorgenommen wurde) um solche handelt, deren Eingriff zwar im Rahmen der Studie als „<i>futile</i>“ bewertet wurde – die aber dennoch operiert worden waren. Ein Sachverhalt, der in der Diskussion der Publikation auch erwähnt wird und in Zusammenhang mit der Problematik dieser Studie, die im Abschlussbericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dargestellt ist.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Die bisher vorliegenden Daten belegen den klinischen Nutzen der PET nicht eindeutig. Wir halten eine hochwertige, klinische Studie für sinnvoll. Bei Konzeption der Studie sind eine Stratifikation nach biologischen Parametern und eine Standardisie-	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Der G-BA kann nur dann eine klinisch hochwertige Erprobungs-Richtlinie auf den Weg bringen, wenn die Machbarkeit als hoch eingestuft werden kann. Aufgrund der im gesamten Stellungnahmeverfahren nun mehrfach aufgeworfenen erheblichen Zweifel an eben dieser Machbarkeit (vor allem ethische</p>	Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Änderung der Protokolle für die nachfolgenden Therapiemaßnahmen erforderlich.</p>	<p>Aspekte, Endpunktdiskussion), ist davon auszugehen, dass keine Studie initiiert werden kann, die die vorhandene Evidenzlücke schließen kann. Da wir uns hier in der Rezidivsituation befinden, ist die von Ihnen geforderte Voraussetzung „Stratifikation nach biologischen Parametern und Standardisierung der Protokolle für die nachfolgenden Therapiemaßnahmen“ als große Hürde zu betrachten. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Den Ausführungen der Stellungnehmenden ist zuzustimmen. Die Notwendigkeit einer Standardisierung ist im Rahmen der Erprobungs-Richtlinie bereits berücksichtigt.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>In Deutschland werden für das Jahr 2014 mehr als 60.000 neue Erkrankungsfälle an Darmkrebs erwartet [1]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter beim Darmkrebs liegt für Frauen bei 75, für Männer bei 71 Jahren. Etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr.</p> <p>Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom verbessert sich seit dem Beginn der 1990er Jahre kontinuierlich. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland um 20% gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt bei 64%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom [2].</p> <p>Patienten mit lokalem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms haben bei erneuter, radikaler Operation, ggf. in Kombination mit Bestrahlung, ein kuratives Potenzial. Deshalb ist die frühzeitige Identifikation lokaler Rezidive ein Ziel der Nachsorge. Das Therapieziel von Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit hepatischem Rezidiv eines metastasierten,</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aspekte zum medizinischen Hintergrund, und zur Prognose von metastasierten Rezidiven sind in unseren Beschlussdokumenten enthalten. Aufgrund zahlreicher erheblicher grundsätzlicher Bedenken im Stellungnahmeverfahren werden die Beschlussentwürfe für eine Aussetzung mit dem Ziel der Erprobung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>kolorektalen Karzinoms ein kuratives Potential besteht [3 - 6. In einigen Fällen kann dieses kurative Potential auch bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen bestehen, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Therapiestruktur im Stadium IV [3, 4]</p>  <p>Da die Resektabilität auch von der Zahl und der Größe der Metastasen abhängt, ist die frühzeitige Erkennung der Metastasierung ein Ziel der Nachsorge. Die aktuellen Empfehlungen zur Nachsorge in Deutschland, Österreich und der Schweiz sind in Tabelle 1 zusammengefasst [3, 4].</p>	<p>Erprobung wird nicht weiter als zielführend erachtet; die ausführliche Begründung für diese Änderung Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1</p> <p>Deshalb erübrigt sich an dieser Stelle eine dezidierte Auswertung von Einzelaspekten zur Erprobung.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Den Darlegungen des Stellungnehmenden kann im Grundsatz zugestimmt werden. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass eine frühere Identifikation eines Rezidivs nur dann als Nutzen erscheint, wenn durch eine früher eingeleitete Therapie auch bessere Ergebnisse im Behandlungsverlauf resultieren. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass (wie in den Tragenden Gründen detailliert dargelegt) sowohl in Bezug auf die generelle Gestaltung der Nachsorge, als auch im Bezug darauf, welche Patienten tatsächlich einen Nutzen von einer Metastasenresektion erwarten können, erhebliche Unsicherheiten bestehen.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)																																																																																																												
	<p>Tabelle 1: Strukturierte Nachsorge [3, 4, 6]</p> <table border="1" data-bbox="295 309 1391 826"> <thead> <tr> <th>Untersuchung</th> <th>Monate</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>42</th> <th>48</th> <th>54</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anamnese, körperliche Untersuchung</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>CEA</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sonographie Abdomen</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>CT Abdomen / Thorax</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Koloskopie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>X Empfehlungen in Deutschland; X Empfehlungen in Österreich; X Empfehlungen in der Schweiz</p> <p>Eine neue und ergänzende Methode ist die bildgebende Identifikation von Metastasen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET), technisch häufig in Kombination mit einer Computertomographie (PET/CT) durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat sich seit über 8 Jahren mit der Rolle der PET beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom beschäftigt. Ein beim IQWiG im Dezember 2006 beauftragter Bericht wurde im August 2012 fertiggestellt. Die umfangreiche Schrift kam zu dem Schluss, dass – aufgrund fehlender Daten - weder patientenrelevanter Nutzen noch Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom bestimmt werden kann. Die daran anschließenden Beratungen im zuständigen Unterausschuss haben zur Identifikation von möglichen Einsatzgebieten der PET geführt, deren Wert in Form einer Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden als klinische Studien überprüft werden könnte. In den Diskussionen haben sich unterschiedliche Positionen der verschiedenen Interessensgruppen im G-BA ergeben, sowohl in Bezug auf die Beschreibung der Einsatzgebiete als auch zu Definition von Endpunkten der Erprobung.</p>	Untersuchung	Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	Anamnese, körperliche Untersuchung			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sonographie Abdomen			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	CT Abdomen / Thorax			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Koloskopie				X	X								X		X		X		
Untersuchung	Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60																																																																																														
Anamnese, körperliche Untersuchung			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																														
CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																														
Sonographie Abdomen			X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X																																																																																														
CT Abdomen / Thorax			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																														
Koloskopie				X	X								X		X		X																																																																																														
		Position DKG/PatV																																																																																																													

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)																																
	<p>Zu dieser Fragestellung liegen Ergebnisse von zwei prospektiv randomisierten, klinischen Studien aus den Niederlanden [8] und aus Kanada [9] vor. Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der PET bei Patienten mit erhöhtem CEA [8, 9]</p> <table border="1" data-bbox="295 416 1397 836"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten-Gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Methodik</th> <th>N¹</th> <th>Überflüssige Laparotomie²</th> <th>KFÜ³</th> <th>ÜL⁴ (HR⁵)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ruers, 2009 [8]</td> <td>Lebermetastasen, resektabel</td> <td>CT⁵</td> <td>PET/CT</td> <td>150</td> <td>45 vs 28⁶ p = 0,042</td> <td>29,8 vs 35,6⁸ n. s.⁷</td> <td>65,8 vs 61,3⁸ n. s.</td> </tr> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten-Gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Methodik</th> <th>N¹</th> <th>Leberresektion²</th> <th>KFS³</th> <th>ÜLZ⁴ (HR⁵)</th> </tr> <tr> <td>Moulton, 2014 [9]</td> <td>Lebermetastasen, resektabel</td> <td>CT</td> <td>PET/CT</td> <td>404 (1 : 2)</td> <td>92 vs 91⁸ n. s.</td> <td></td> <td>80 vs 80⁹ n. s.</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² Laparotomie bzw. Leberresektion - Rate in %; ³ KFÜ – krankheitsfreie Überlebensrate in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; ⁵ Methodik: CT – Computertomographie, PET/CT – Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. s. - nicht signifikant; ⁸ % nach 3 Jahren; ⁹ % nach 2 Jahren;</p> <p>In der Studie aus den Niederlanden ergab sich eine Reduktion der Zahl überflüssiger Laparotomien, der Unterschied war statistisch marginal signifikant. Die jetzt im Mai 2014 vollständig publizierte Studie aus Kanada zeigte keinen Unterschied. Die Überlebenszeit der Patienten veränderte sich durch die PET in beiden Studien nicht</p> <p>Bei Auswertung der Ergebnisse und bei der Planung zukünftiger Studien sind die biologische Heterogenität des kolorektalen Karzinoms und die Relevanz der systemischen Tumorthherapie zu berücksichtigen. Sowohl die Biologie (z. B. RAS-Mutationsstatus) als auch die Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, Anti-EGFR-Antikörper, Angiogenese-Inhibitoren, Multikinase-Inhibitoren) haben sowohl Einfluss auf den klinischen Verlauf als auch auf die Prognose. Diese Faktoren müssen durch Stratifikation und durch einheitliche Therapieprotokolle im Rahmen einer Studie standardisiert werden.</p>	Erstautor / Jahr	Patienten-Gruppe	Kontrolle	Neue Methodik	N ¹	Überflüssige Laparotomie ²	KFÜ ³	ÜL ⁴ (HR ⁵)	Ruers, 2009 [8]	Lebermetastasen, resektabel	CT ⁵	PET/CT	150	45 vs 28 ⁶ p = 0,042	29,8 vs 35,6 ⁸ n. s. ⁷	65,8 vs 61,3 ⁸ n. s.	Erstautor / Jahr	Patienten-Gruppe	Kontrolle	Neue Methodik	N ¹	Leberresektion ²	KFS ³	ÜLZ ⁴ (HR ⁵)	Moulton, 2014 [9]	Lebermetastasen, resektabel	CT	PET/CT	404 (1 : 2)	92 vs 91 ⁸ n. s.		80 vs 80 ⁹ n. s.	<p>Der Hinweis auf die Studie von Moulton et al. 2014 und der Hinweis auf die Berücksichtigung der biologischen Heterogenität des kolorektalen Karzinoms ist wichtig. Der Gesichtspunkt der Standardisierung in Bezug auf einheitliche Therapieprotokolle ist in unserem Entwurf bereits angeführt. Damit möglicherweise verbundene Probleme zur Studienmachbarkeit werden in unserem Entwurf ebenfalls diskutiert. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Darstellung des Stellungnehmens kann zugestimmt werden. Eine geeignete Stratifizierung der Patientengruppen</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendig-</p>
Erstautor / Jahr	Patienten-Gruppe	Kontrolle	Neue Methodik	N ¹	Überflüssige Laparotomie ²	KFÜ ³	ÜL ⁴ (HR ⁵)																												
Ruers, 2009 [8]	Lebermetastasen, resektabel	CT ⁵	PET/CT	150	45 vs 28 ⁶ p = 0,042	29,8 vs 35,6 ⁸ n. s. ⁷	65,8 vs 61,3 ⁸ n. s.																												
Erstautor / Jahr	Patienten-Gruppe	Kontrolle	Neue Methodik	N ¹	Leberresektion ²	KFS ³	ÜLZ ⁴ (HR ⁵)																												
Moulton, 2014 [9]	Lebermetastasen, resektabel	CT	PET/CT	404 (1 : 2)	92 vs 91 ⁸ n. s.		80 vs 80 ⁹ n. s.																												

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB		Beschlussentwurf (BE)
			kann im Rahmen der Konzeption der Erprobungsstudie erfolgen.	keit zu Änderungen im BE.
	<p>Die aus Sicht der DGHO relevanten Endpunkte klinischer Studien haben wir ausführlich für die Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln dargestellt [10]. Inhaltlich gibt es keine Gründe für unterschiedliche Endpunkte bei Anwendung diagnostischer Verfahren mit unmittelbarem Einfluss auf die nachfolgende Behandlung. In Ergänzung und Zusammenfassung der dissidenten Entwürfe aus dem G-BA seitens der GKV / KBV bzw. DKG/Patientenvertretung schlagen wir die Evaluation dieser Endpunkte in Bezug auf den Wert der PET beim rezidierten, kolorektalen Karzinom vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mortalität <ul style="list-style-type: none"> o Karzinom-bezogene Mortalität o Gesamtmortalität - Morbidität <ul style="list-style-type: none"> o Rezidiv o Zeit bis zum Rezidiv o Therapie-bezogene Morbidität (z. B. Laparotomie oder Thorakotomie) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> o krankheitsspezifisch o allgemein (generisch) - Kosten <p>Die in einem der Entwürfe vorgeschlagene Verwendung eines kombinierten Endpunktes sehen wir kritisch. Wir halten eine konzeptionelle Hierarchisierung der Endpunkte solch aufwändiger Studien für wissenschaftlich und klinisch erforderlich.</p>	Position DKG/PatV		Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		Position GKV-SV/KBV		Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich eine Änderung in § 3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).
		<p>Dem Stellungnehmenden ist in Hinblick auf die Auffassung, dass es keine inhaltlichen Gründe für unterschiedliche Endpunkte bei unmittelbarem Einfluss auf die nachfolgende Behandlung zu Endpunkten bei Behandlungsmethoden (bzw. Arzneimitteln) gebe, im Grundsatz zuzustimmen.</p> <p>Die Aufzählung der Endpunkte durch den Stellungnehmenden ist grundsätzlich nachvollziehbar. Der Richtlinienentwurf enthält insofern auch keine Beschränkungen im Hinblick auf die Endpunkte, die in der Studien Verwendung finden können. Für den G-BA ist es allerdings von ausschlaggebender Bedeutung, dass mit Hilfe der Studie – auch hinsichtlich der Endpunkte – eine Entscheidung über den Nutzen oder Schaden des Einsatzes der PET;PET/CT bei Anwendung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik getroffen werden können muss.</p> <p>Eine erste hierzu notwendige Bestimmung war im Richtlinienentwurf die Festlegung, dass die PET;PET/CT basierte Entscheidungsfindung einer Entscheidungsfindung ohne Einschluss der PET;PET/CT überlegen sein soll und die Studie, auch in Bezug auf die verwendeten Endpunkte, so zu gestalten ist, dass für alle denkbaren Studienergebnisse in Bezug auf die dabei berücksichtigten Endpunkte beurteilbar ist, ob dies der Fall ist oder ob dies nicht der Fall ist. Es ist im Rahmen der Erprobungsstudie insbesondere si-</p>		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf 2. Majek O, Gondos A, Lansens L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. <i>Brit J Cancer</i> 106:1875–1880, 2012. DOI:10.1038/bjc.2012.189 3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom 4. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom 5. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. <i>Ann Oncol</i> 23:2479-2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236 6. WMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf 7. Lu YY, Chen JH, Chien CR et al.: Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Colorectal Dis</i> 38:1039-1047, 2013. DOI 10.1007/s00384-013-1659-z 8. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM et al.: Improved selection for hepatic surgery of colorectal liver metastases with 18F-FDG-PET: a randomized study. <i>J Nucl Med</i> 50:1036-1041, 2009. 	<p>cherzustellen, dass mehrdeutige Ergebnisse vermieden werden, z. B. dergestalt, dass die Ergebnisse in Bezug auf einen patientenrelevanten Endpunkt die Überlegenheit der Intervention, die Ergebnisse in Bezug auf einen anderen patientenrelevanten Endpunkt deren Unterlegenheit anzeigen.</p> <p>Eine Möglichkeit einer solchen Problematik zu begegnen stellt eine Hierarchisierung der Endpunkte, wie vom Stellungnehmenden anmerkt, dar. Insofern dann für einen Endpunkt höherer Relevanz ein eindeutiges Ergebnis resultiert, wird die Gesamtbewertung durch dieses Ergebnis bestimmt, auch wenn das Ergebnis eines Endpunktes geringerer Relevanz davon abweicht. Dies setzt jedoch eine gute Begründung voraus, weshalb einem bestimmten Endpunkt eine höhere Relevanz als einem anderen Endpunkt zugemessen wird.</p> <p>In Bezug auf die Fragestellung und die Eckpunkte einer Erprobungsstudie zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik geht der G-BA davon aus, dass der (Gesamt-)Mortalität hier die höchste Relevanz zukommt. Wie in den Tragenden Gründen dargelegt, beruht diese Bewertung insbesondere auf dem Ziel des operativen Eingriffs zur Metastasenresektion, insofern Hinweise darauf vorliegen, dass für bestimmte, ausgewählte Patientinnen und Patienten die Metastasenresektion zu Überlebensvorteilen führen kann. Insofern mit Hilfe der Intervention (PET/CT) hier wesentliche Änderungen erwartet werden, ist zu prüfen, inwiefern sich dies auf die Mortalität auswirkt.</p> <p>Die Formulierung einer kombinierten Zielgröße aus Mortalität und anderen patientenrelevanten Zielgrößen ist hier insofern möglicherweise missverstanden worden, als dass diese nicht implizierte, dass die Erprobungsstudie einen Mortalitätsvorteil hätte nachweisen müssen. Dieses Missverständnis wird durch eine veränderte Formulierung des § 3 der Richtlinie behoben. Es ist nunmehr klar dargelegt, dass es lediglich notwendig ist eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die Mortalität nachzuweisen, insofern es gelingt, für andere patientenrelevante Zielgrößen eine Überlegenheit der Intervention (PET/CT) nachzuweisen. Es ist jedoch auch denkbar eine Studie zu konzipieren, in der eine Überlegenheit im Hinblick auf die Mortalität nachgewiesen würde (s. hier auch die Auswertung der Stellungnahme der DGN).</p> <p>Auch in Bezug auf auch vom Stellungnehmenden angeführte weitere patientenrelevante Zielgrößen, für die die Hypothese einer Überlegenheit der Intervention in der Studie zu zeigen wäre insofern nur eine Nicht-Unterlegenheit</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>DOI: 10.2967/jnumed.109.063040</p> <p>9. Moulton CA, Gu CS, Law CH et al.: Effect of PET Before Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases. A Randomized Clinical Trial. JAMA 311:1863-1869, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.3740</p> <p>10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf</p>	<p>der Mortalität geprüft wird, gilt naturgemäß ebenfalls, dass widersprüchliche Ergebnisse im Rahmen der Studienkonzeption auszuschließen sind. Wie dies im Einzelnen sicherzustellen ist (z. B. durch Hierarchisierung oder kombinierte Endpunkte), wird hierbei der Studienkonzeption überlassen. Es wird lediglich gefordert, dass die Gesamtbetrachtung so zu gestalten ist, dass widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf die Nutzenbewertung nicht auftreten können.</p> <p>Um die Studienplanung nicht unnötig kompliziert zu gestalten, ist hierbei eine Einschränkung auf die zur Beurteilung notwendigen Endpunkte vorzunehmen. Eine Beschränkung auf einen Endpunkt in Bezug auf (vermeintlich) „unnötige Eingriffe“ ist dabei jedoch nicht ausreichend. Zum einen ist in den Tragenden Gründen bereits dargelegt, dass die Festlegung über die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs ja erheblicher Unsicherheit unterliegt (die „Unnötigkeit“ also ebenfalls), und auch alternative Therapien (insbesondere systemische Chemotherapie) erhebliche Auswirkungen haben. Zum anderen zeigt die aktuelle Publikation der Studie Moulton et al., dass die durch PET/CT bedingten Therapieänderungen häufig nicht im Unterlassen eines Metastasenresektionen sondern in einem diesbezüglich veränderten und ggf. erweiterten Vorgehen bestanden. Dieses ist, naturgemäß, durch eine Zielgröße wie „unnötige Eingriffe“ nicht adäquat abbildbar (s. u. zur Auswertung der Stellungnahme der DGN).</p> <p>Betreffend der genannten Morbiditäts-Zielgrößen ist sowohl generell als auch bezogen auf das Auftreten bzw. die Zeit bis zum Auftreten (weiterer) Rezidive sorgfältig zu klären, inwiefern diese als patientenrelevant zu charakterisieren sind. Insofern diese mit Hilfe spezifischer Ergebnisse klinischer Untersuchungen, Bildgebung oder anderer Diagnostik definiert werden, ist eine Patientenrelevanz nicht notwendig gegeben. Insofern diese mit Symptomen verbunden sind, die der Patient wahrnimmt kann die Patientenrelevanz ggf. zielgenauer durch die Erhebung der Einschränkungen, die der Patient oder die Patientin erfährt, ermittelt werden.</p> <p>Auch ist einer möglichen Unklarheit im Hinblick auf die Verwendung von Zielgrößen wie dem Auftreten bzw. der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven zu begegnen: Es ist jeweils klarzustellen, ob für diese jeweils als Surrogatparameter für andere Zielgrößen (insbesondere die Mortalität) oder <i>sui generis</i> Patientenrelevanz beansprucht werden kann.</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Der Stellungnehmende führt zu Recht an, dass die therapie-bezogene Morbidität erfasst werden sollte. Beispielhaft werden dabei Laparotomien oder Thorakotomien genannt. Allerdings ist nach Auffassung des G-BA auch die Morbidität aufgrund der Durchführung der ggf. zu diesen chirurgischen Eingriffen alternativen Therapien (insbesondere systemische Chemotherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen bereits formuliert, impliziert das vorgesezte nicht, dass nicht auch weitere (explorative) Zielgrößen in der Studie erhoben werden können.</p> <p>Die Erhebung der für die Nutzenbewertung durch den G-BA relevanten Endpunkte ist jedoch auf das notwendige Maß zu beschränken. Insbesondere ist zu prüfen, ob die neben der Mortalität patientenrelevanten Zielgrößen nicht in einem Gesamtmaß integriert werden können, was eine Studie mit zwei primären Patientenrelevanten Zielgrößen ermöglichte, mit deren Hilfe eine Fallzahlplanung im Hinblick auf die notwendige Abgrenzung der Ergebnisse von Zufallseinflüssen zu basieren wäre.</p>	
DGK	<p>Aus der persönlichen, doch recht umfangreichen Erfahrung mit Patienten sowohl eines Lokalrezidivs wie auch Fernmetastasen kolorektaler Karzinome könnten die nachfolgend genannten Kriterien geeignet sein, dass die davon betroffenen Patienten von einem PET-CT profitieren. Diese nachfolgend genannten Kriterien sind nach meiner Einschätzung in allen bisher vorliegenden Studien nicht stringent berücksichtigt worden und könnten bei der angedachten Erprobungsstudie angewandt werden.</p> <p>Diese Kriterien wären folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CEA-Anstieg ohne Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. Fernmetastasen nach Durchführung eines qualitativ aussagefähigen Computertomogrammes bzw. Kernspintomogrammes, - Nach Durchführung eines qualitativ verwertbaren Computertomogrammes oder Kernspinto- 	<p>Position DGK/PatV</p> <p>Die Kriterien und deren weitere Ausdifferenzierung durch die wissenschaftliche Institution werden in unserem Entwurf diskutiert. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass die nachfolgend genannten Kriterien in Bezug auf die präoperative Diagnostik in der dort genannten Form, sofern im Einzelnen bekannt und beurteilbar, nicht in allen Studien angewandt wurden.</p> <p>Die Abklärung eines CEA-Anstiegs ohne Nachweis eines Rezidivs mit Hilfe bisheriger Diagnostik stellt eine mögliche Indikation für den Einsatz der PET;</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>mogrammes als im Gesunden resektabel erscheinender Fernmetastasen bzw. eines Lokalrezidivs mit jedoch deutlich erhöhtem Rezidivrisiko. Dies sind in Einzelnen folgende Konstellationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Befall von zwei Organen oder mehr, • mehr als 5 Metastasen der Leber, • aufgrund der Ausdehnung erforderliches Ausmaß der Organresektion an die Grenze der Funktionsfähigkeit des Restorganes heranreichend (insbesondere bei Lebermetastasen), • RO-Resektion mit sehr ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen (Multiviszeralresektion mit erhöhtem postoperativem Letalitätsrisiko, z. B. wie Beckeneviszera- tion evtl. mit Sehnenresektion oder immer Beckenringresektion sehr verstümmelnden Operationen wie Hemipelvektomie; wobei derartige Fälle eher sehr selten sind) nicht sicher möglich. 	<p>PET/CT dar, allerdings auch nicht auf einem CEA-Anstieg beruhende Rezidivverdachtsmomente ebenfalls berücksichtigt werden sollten. Insofern der Stellungnehmer weitere Kriterien nennt, die ggf. von Studienteilnehmern im Rahmen einer Studie zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik erfüllt werden sollten, so ist nicht erkennbar, weshalb hier eine solche Einschränkung vorgenommen werden sollte. Die genannten Aspekte können jedoch im Rahmen der Konzeption einer Erprobungsstudie diskutiert werden.</p> <p>Eine spezifische Einschränkung der Patientengruppen, die zur Studienteilnahme in Frage kommen, bedarf insbesondere einer besonderen Begründung, als dass davon auszugehen sein wird, dass nur für Patientinnen und Patienten die auch die in der Studien verwendeten Charakteristika aufweisen ggf. durch die Erprobungsstudie ein Nutzenbeleg erbracht werden kann.</p>	
DGN	<p>Grundsätzlich unterstützt die DGN die Position der DKG/PatV, möglichst randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) als Studiendesign zu wählen (konform mit Verfahrensordnung des G-BA). Aus fachlicher Sicht besteht keine zwingende Notwendigkeit, ausschließlich RCTs als zulässiges Studiendesign festzulegen, wie das von GKV-SV/KBV gefordert wird. Bekanntermaßen stuft die Verfahrensordnung des G-BA bei diagnostischen Verfahren (im Gegensatz zur Nutzenbewertung bei Therapiemethoden) auch "andere Interventionsstudien" in die höchstwertige Evidenzstufe ein, also nicht nur RCTs. Es ist also kein Grund ersichtlich, hier eine</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Nachdem der Stellungnehmer grundsätzliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer Erprobungsstudie äußert, stimmt er am ehesten dem DKG/PatV-Vorschlag zu. Da DKG/PatV aber nun aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlässt und die Beschlussdokumente dahingehend ändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken, wird nun die Position des SN vollständig nachvollzogen und entsprechend gewürdigt.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	unnötige Einschränkung festzulegen. Die Ausgestaltung des Studiendesigns kann zunächst den wissenschaftlichen Studieninstitutionen überlassen werden, die sich auf die Ausschreibung der Erprobungsstudie bewerben und dann prüfen werden, ob damit der Nutzenbeleg möglich ist.	Die Bestimmung des Studiendesigns als eines der Studieneckpunkte ist Aufgabe des G-BA bei der Formulierung der Erprobungs-Richtlinie. Eine Prüfung mit welchen Studiendesigns ein Nutzenbeleg möglich ist, erfolgt ebenfalls durch den G-BA. Die Festlegung auf eine randomisierte, kontrollierte Studie ist in Bezug auf die Erprobungsstudie notwendig, wie in den Tragenden Gründen ausführlich dargelegt.	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Die Beschlussentwürfe von DKG/PatV einerseits und GKV-SV/KBV andererseits unterscheiden sich hinsichtlich der Vorgaben für primäre und sekundäre Endpunkte. Für beide Fragestellungen der zu konzipierenden Erprobungsstudien sind patientenrelevante Endpunkte gefordert. Die Fokussierung auf Mortalität ist wenig zielführend. Wenn tatsächlich patientenrelevante Endpunkte verwendet werden sollen, sind unseres Erachtens Nicht-Unterlegenheits-Studien bezüglich der Mortalität sinnvoll, bei denen auf Vorteile der Morbidität bzw. Lebensqualität geprüft wird. Detaillierte Vorschläge für die Ausgestaltung sollte der G-BA der fachlichen Kompetenz der sich bewerbenden wissenschaftlichen Institutionen überlassen.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Nachdem der Stellungnehmer grundsätzliche Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer Erprobungsstudie äußert, stimmt er am ehesten dem DKG/PatV-Vorschlag zu. Da DKG/PatV aber nun aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlässt und die Beschlussdokumente dahingehend ändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken, wird nun die Position des SN vollständig nachvollzogen und entsprechend gewürdigt.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass in Bezug auf eine Erprobungsstudie zur Ausbreitungsdiagnostik die Mortalität nicht als einziges Kriterium dienen sollte. Tatsächlich sieht der Entwurf der Erprobungs-Richtlinie für diese Fragestellung dies auch nicht vor. Es wurde vielmehr die Verwendung eines kombinierten Endpunktes als ein primärer Endpunkt bestimmt, der neben Mortalität auch Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität einbezieht. Damit wäre im Hinblick auf die im Rahmen der Festlegung der Eckpunkte der Studie notwendige Bestimmung zu den Endpunkten der Studie auch eine Lösung in dem Sinne bereits möglich, die der Stellungnehmende skizziert.</p> <p>Der Anregung des Stellungnehmenden wurde durch eine veränderte Formulierung des § 3 des Richtlinienentwurfs zur Erprobung der PET; PET/CT zu Ausbreitungsdiagnostik Rechnung getragen. Diese Veränderung lässt jetzt explizit erkennen, dass eine Studie, die die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Mortalität bei gleichzeitigen Vorteilen im Hinblick auf Morbidität bzw. Lebensqualität prüft, umgesetzt werden kann.</p>	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich eine Änderung in §3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Aktuell wurden die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zu der adressierten Fragestellung publiziert: Maulton C, Gu C, Law CH, et al. Effect of PET Belare Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(18):1863-1869. doi:10.1001/jama.2014.3740.</p> <p>In Ihren Tragenden Gründen wurde die Existenz dieser Studie berichtet, allerdings stand die Publikation der Ergebnisse aus, was aktuell erfolgt ist. Bevor der G-BA eine eigene Studie im Rahmen der Erprobungsregelung initiiert, sollten die Erkenntnisse aus dieser Publikation in die Nutzenbewertung einfließen. Insbesondere ist zu überprüfen, ob weiterhin die Notwendigkeit einer Erprobungsregelung besteht.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die aktuell publizierte Studie (Moulton et al.) ist vom G-BA ausgewertet worden. Eine Erprobungsstudie in Bezug auf die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik erübrigt sich hierdurch allerdings insofern nicht, als dass die wesentlichen Ergebnisse der Studie (Therapieänderungen nur in begrenzter Zahl aufgrund von PET/CT-Ergebnissen; keine Unterschiede bezüglich der krankheitsfreien oder der Gesamtmortalität) bereits durch Abstract-Publikationen bekannt waren, wie in den Tragenden Gründen dargestellt, und sich daher nach wie vor auch keine klare Erkenntnis zu Nutzen oder Schaden der PET/CT ergibt.</p> <p>Die Publikation zeigt jedoch, kraft eines detaillierten Ausweises der (wenn auch in begrenzter Zahl vorgekommenen) Änderungen in der Therapie aufgrund von PET/CT-Ergebnissen, dass diese nicht lediglich in einem Verzicht auf operative Eingriffe zur Metastasenresektion bestehen. Vielmehr zeigt Tabelle 2 der Publikation, dass von den 23 durch PET/CT-motivierten Veränderung lediglich 9 einen Verzicht auf einen chirurgischen Eingriff darstellen. Die übrigen Veränderungen betreffen u. a. andere Lokalisationen oder umfangreichere chirurgische Eingriffe.</p> <p>Daher erscheint es angemessen, die Möglichkeit ein generellen Verbesserung von patientenrelevanten Zielgrößen (u. a. auch der Mortalität) im Rahmen der Festlegung zu den Zielgrößen in der Richtlinie zur Erprobung der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik auch in der Neufassung des § 3 der Richtlinie offen zu lassen, insofern die Mortalität unter dem Einfluss einer Therapieentscheidung aufgrund von PET/CT-Ergebnissen zumindest nicht</p>	<p>Aufgrund der vortragenen Argumente ergab sich eine Änderung in § 3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		höher ausfällt.	
	<p>Es gibt Fragestellungen zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom, für die die Literatur deutlichere Hinweise auf Überlebensvorteile zeigt als bei den Indikationen, die der G-BA in diesem Zusammenhang vorschlägt. Das betrifft beispielsweise die Rezidivdiagnostik nach lokal-ablativer Therapie von Lebermetastasen. Der Einsatz der PET/CT-Diagnostik in der Nachsorge zeigte in einer (wenn auch retrospektiven) Studie einen deutlichen Überlebensvorteil (Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, Siperstein A, Berber E. The Utility of PET/CT in the Management of Patients With Colorectal Liver Metastases Undergoing Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation. Ann Surg Oncol 2012;19(3):850-5). Sahin et al. berichten, dass mit der PET/CT in der Rezidiverkennung bei Patienten nach Lokaltherapie von Lebermetastasen ein längeres medianes Überleben als bei Patienten ohne PET/CT zu beobachten ist (46 versus 28 Monate in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse, log rank P = .0204, Wilcoxon P = .0002). Dieser Indikationsbereich ist für eine Erprobungsstudie gut geeignet.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Es ist nicht erkennbar, inwiefern in der Literatur gezeigt sein sollte, dass mehrere Fragestellungen zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom existieren, für die deutlichere Hinweise auf Überlebensvorteile vorlägen als in Fragestellungen, in denen der G-BA ein Potenzial im Hinblick auf die Erprobung sieht – auch insofern der Stellungnehmende diese weder (in der behaupteten Mehrzahl) benennt, noch auf die entsprechende Literatur verweist. Die vom Stellungnehmenden angegebene Literatur (Sahin et al.) erscheint, obschon als beispielhaft ausgewiesen, willkürlich ausgewählt – obschon vermutet werden kann, dass der Stellungnehmende insbesondere in Bezug auf die in Sahin et al. berichtete Studie davon ausgeht, deren Ergebnisse seien insbesondere geeignet, einen Hinweis auf Überlebensvorteile bei Anwendung der PET/CT zu geben.</p> <p>Dieser Bewertung kann jedoch nicht zugestimmt werden. Sahin et al. berichten über eine Fallsammlung von 376 Patientinnen und Patienten, deren Lebermetastasen in einem Zeitraum von 14 Jahren (1997 bis 2011) in einer US-Klinik mit Radiofrequenzablation (RFA) behandelt wurden. Eine Teilgruppe (36%) dieser Patientinnen und Patienten erhielten PET oder PET/CT-Untersuchungen vor der RFA, eine weitere Teilgruppe (28%) nach der RFA. Die vom Stellungnehmenden berichteten Ergebnisse zum Überleben beziehen sich auf die in der Studie berichteten Analysen zum Überleben bei Patienten, die eine PET oder PET/CT nach Durchführung der RFA erhalten hatten. In</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>der univariate Analyse ergaben sich hier zwar die vom Stellungnehmer berichteten Ergebnisse, wurde jedoch in einer multivariaten Analyse für die CEA-Entwicklung, die Anzahl und Größe der Lebertumore kontrolliert, so hatte die Durchführung der PET bzw. PET/CT keine signifikante Auswirkung auf das Überleben mehr. In einer Studie mit den vom Stellungnehmenden bereits eingeräumten methodischen Schwächen, sowie weiteren, von den Autoren dargelegten oder in der Publikation ersichtlichen (so ist z. B. unklar, wie die Indikationsstellung zur PET bzw. PET/CT erfolgte und es handelt sich um Daten, die über einen sehr langen Zeitraum gesammelt wurden) ist eine solche multivariate Analyse zumindest notwendig, um überhaupt einen gewissen Anhaltspunkt auf den möglichen Einfluss einzelner Faktoren zu gewinnen. Die Ergebnisse zeigen, dass dies nicht gelungen ist.</p> <p>Im Übrigen ist anzumerken, dass die Publikation von Sahin et al. bereits im IQWiG-Abschlussbericht (Abschnitt 6.2.2, S. 127) im Hinblick auf ihre Eignung bewertet und ausgeschlossen wurde.</p> <p>m Ergebnis ist daher zu konstatieren, dass aus den angegebenen Daten bzw. aus der Veröffentlichung von Sahin et al. kein Potenzial der PET bzw. PET/CT im Zusammenhang mit der Therapiesteuerung zur RFA oder der Rezidiverkennung nach RFA erkennbar ist. Insofern es zumindest nicht unplausibel ist anzunehmen, dass der Stellungnehmende annimmt, zur Untermauerung seiner Aussage in Bezug auf weitere Fragestellungen für die die PET;PET/CT im Rahmen des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms geeignet sein könnte mit der Nennung der Publikation von Sahin et al. eine überzeugendes Beispiel vorgelegt zu haben, sieht sich der G-BA in seiner Auffassung bestätigt, dass sich das Potenzial der PET;PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom primär auf die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik und zusätzlich ggf. auf die Abklärung von mit Hilfe anderer diagnostischer Methoden nicht erkennbarer Rezidive beschränkt.</p>	
DRG	<p>Der GBA hat beschlossen für die Erprobungs-Richtlinie die Indikation PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion zu prüfen. Dieser Beschluss lässt außer Acht, dass sich bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom unter Punkt 7.4.2.3.2.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>folgende Empfehlung mit dem Evidenzgrad 2b findet: ‚Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.‘ Ferner hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Sitzungen vom 20. März und 03. April 2014 Änderungen bei der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung nach § 116b beschlossen. Diese Änderungen beziehen sich auf die Versorgung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, und auch hier findet sich die PET/CT-Untersuchung mit der Empfehlung, bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie'. Somit haben das Expertengremium bei Erstellung der S3-Leitlinie und auch der GBA mit seinem Beschluss vom Anfang dieses Jahres die Indikation der PET zur präoperativen Diagnostik bei rezidiertem kolorektalem Karzinom zur Vermeidung unnötiger Laparotomien bereits anerkannt.</p>	<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Darlegungen der deutschen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom sind dem G-BA bekannt. Die „Kann“-Empfehlung der Leitlinie und insbesondere auch die fachlichen Darlegungen zum Für- und Wider des PET/CT-Einsatzes und der Darstellung der hierbei bestehenden Unsicherheiten unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Studien, Im Übrigen ist die S3-Leitlinie in den Tragenden Gründen adäquat berücksichtigt.</p> <p>Die Einbeziehung einer Methode in die ambulante, spezialfachärztliche Versorgung (ASV) setzt nicht voraus, dass ein Nutzenbeleg für diese Methode vorliegt. Vielmehr wird in §116 b SGB V sowie in § 5 Absatz 2 der ASV-Richtlinie (Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGB V - ASV-RL) ausgeführt, dass Untersuchungs- und Behandlungsmethoden Gegenstand des Leistungsumfangs in der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung sein können, soweit der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Beschlüsse nach § 137c SGB V für die Krankenhausbehandlung keine ablehnende Entscheidung getroffen hat.</p> <p>Ein Widerspruch ist insofern nicht erkennbar, als dass davon ausgegangen werden kann, dass die Erprobungsstudien, im Hinblick auf die eine Aussetzung erfolgt, eine Entscheidung ermöglichen werden, ob ein Nutzen oder Schaden der PET;PET/CT vorliegt und dementsprechende Beschlüsse dann für alle Versorgungssektoren (unter zusätzlicher Berücksichtigung sektorenspezifischer Erwägungen) gleichsinnig gefasst werden können.</p>	<p>Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>In beiden Beschlussentwürfen wird eine randomisierte kontrollierte Studie für die Prüfung gefordert. Hier verweist insbesondere der GKV/KVB-Entwurf darauf, dass nur solche randomisierten kontrollierten Studien den Ansprüchen der Erprobungsrichtlinie und des IQWiG genügen würden. Dies widerspricht der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 08.05.2014),</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Auch in unseren Beschlussentwürfen wird die Forderung nach RCT kritisch diskutiert. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>die explizit unterschiedliche Evidenzstufen für diagnostische und therapeutische Studien definiert. So findet sich unter § 11 Abs. 2 für diagnostische Studien neben der Evidenzstufe 1b (randomisierte kontrollierte Studien) auch die Evidenzstufe 1c (andere Interventionsstudien). Da eine randomisierte kontrollierte Studie zur Testung eines bildgebenden Verfahrens eher ungeeignet ist, sollte über ein anderes Studiendesign nachgedacht werden.</p>	<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Festlegung auf eine randomisierte, kontrollierte Studie ist in Bezug auf die Erprobungsstudie notwendig, wie in den Tragenden Gründen ausführlich dargelegt.</p>	<p>Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Der Entwurf der GKV/KBV fordert das Gesamtüberleben der Patienten als primären Endpunkt. Dieser Punkt wurde bereits ausgiebig in der Anhörung beim GBA in Berlin am 15.08.2013 diskutiert und von der überwiegenden Anzahl der dort anwesenden Sachverständigen als nicht geeignet für die Beurteilung der Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens gewertet. Das Gesamtüberleben des Patienten ist insbesondere von der Therapie des Patienten abhängig, so dass dieser Endpunkt für eine diagnostische Studie nur gewählt werden könnte, wenn sichergestellt ist, dass alle Patienten nachfolgend eine einheitliche Therapie bekommen. Das erscheint klinisch aber nicht umsetzbar.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Auch in unseren Beschlussentwürfen wird das Überleben als primäres Outcome kritisch diskutiert. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken werden die Beschlussentwürfe für eine Aussetzung mit dem Ziel der Erprobung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken; die ausführliche Begründung für diese Änderung ist in der Würdigung der Stellungnahmen festgehalten.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Darstellung des Stellungnehmenden ist unzutreffend insofern das Gesamtüberleben nicht als primärer Endpunkt im Richtlinienentwurf formuliert wurde. Die in dem Entwurf verwendete Formulierung konnte aber offenbar missverstanden werden und eine Änderung des § 3 der Richtlinie erfolgte aufgrund anderer Sachverhalte des Stellungnahmeverfahrens ohnehin (s. Auswertung der Stellungnahme der DGHO).</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich eine Änderung in § 3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>
	<p>Ein sinnvoller Endpunkt für das bislang geplante Studiendesign wäre beispielsweise die Vermeidung unnötiger Laparotomien, wobei es hierzu bereits eine größere randomisierte Studie von Ruers et al. gibt. Diese Studie wurde jedoch durch das IQWiG aufgrund methodischer Schwächen nicht</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Dieser Sachverhalt ist bereits in unserem Entwurf berücksichtigt. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	als Evidenzgrad 1b, sondern nur als Evidenzgrad 2 beurteilt.	Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.	Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Studie von Ruers et al. ist dem G-BA bekannt und wurde entsprechend gewürdigt, wie den Tragenden Gründen zu entnehmen ist. Dort findet sich auch eine Erläuterung, im Hinblick auf die Problematik der vom Stellungnehmenden genannten Zielgröße „unnötiger Laparotomien“.</p> <p>Diese ist zum einen insofern problematisch, als dass die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs ja erheblicher Unsicherheit unterliegt (die „Untätigkeit“ also ebenfalls). Zum anderen zeigt die aktuelle Publikation der Studie Moulton et al., dass die durch PET/CT bedingten Therapieänderungen häufig nicht im Unterlassen eines Metastasenresektionen sondern in einem diesbezüglich veränderten und ggf. erweiterten Vorgehen bestanden. Dieses ist, naturgemäß, durch eine Zielgröße wie „unnötige Eingriffe“ nicht adäquat abbildbar (s. u. zur Auswertung der Stellungnahme der DGN sowie zur Auswertung der Stellungnahme der DGHO)</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Zusammenfassend ist unseres Erachtens die geplante Fragestellung bereits beantwortet und durch die S3-Leitlinie und Stellungnahme des GBA bzgl. der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung anerkannt. Das von beiden Entwürfen geforderte Studiendesign einer randomisierten und kontrollierten Studie mit Endpunkt, 'Überleben' ist für die Prüfung eines diagnostischen Verfahrens ungeeignet. Wir empfehlen daher dringend, in der Erprobungs-Richtlinie lediglich die Rahmenbedingungen vorzugeben und die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns nachfolgend den teilnehmenden wissenschaftlichen Zentren zu überlassen.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Wie bereits mehrfach in den Stellungnahmen angemerkt, existieren Studienergebnisse zu dieser Fragestellung (z. B. Moulton, Sahin). Einer Erprobung seitens des G-BA kann nur auf den Weg gebracht werden, wenn erwartet werden kann, dass mit den Ergebnissen dieser Studie eine Evidenzlücke geschlossen werden kann. Da dies mit den vorgeschlagenen Eckpunkten fraglich erscheint, eine höherwertige Studie aber höchstwahrscheinlich an der Machbarkeit scheitern würde, verlassen DKG/PatV –auch aufgrund anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken- die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ und ändern die Beschlussdokumente dahingehend, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	Die Beschlusssdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.
		<p>Position GKV-SV/KBV</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Die Aussagen des Stellungnehmenden sind insofern schwer nachzuvollziehen, als dass einerseits die Fragestellung in Bezug auf die präoperative Ausbreitungsdiagnostik als bereits beantwortet bewertet wird und andererseits zugleich Hinweise zu Rahmenbedingungen zur Ausgestaltung des Studiendesigns gegeben werden.</p> <p>Es ist nicht zutreffend, dass die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bereits beantwortet ist. Die Darlegungen der S3-Leitlinie sind dem G-BA bekannt. Die „Kann“-Empfehlung der Leitlinie und insbesondere auch die fachlichen Darlegungen zum Für- und Wider des PET/CT-Einsatzes und der Darstellung der hierbei bestehenden Unsicherheiten unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Studien. Im Übrigen ist die S3-Leitlinie in den Tragenden Gründen adäquat berücksichtigt.</p> <p>Die Einbeziehung einer Methode in die ambulante, spezialfachärztliche Versorgung (ASV) setzt nicht voraus, dass ein Nutzenbeleg für diese Methode vorliegt. Vielmehr wird in §116 b SGB V sowie in § 5 Absatz 2 der ASV-Richtlinie (Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGB V - ASV-RL) ausgeführt, dass Untersuchungs- und Behandlungsmethoden Gegenstand des Leistungsumfanges in der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung sein können, soweit der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Beschlüsse nach § 137c SGB V für die Krankenhausbehandlung keine ablehnende Entscheidung getroffen hat. Ein Widerspruch ist insofern nicht erkennbar, als dass davon ausgegangen werden kann, dass die Erprobungsstudien, im Hinblick auf die eine Aussetzung erfolgt, eine Entscheidung ermöglichen werden, ob eine Nutzen oder Schaden der PET;PET/CT vorliegt und dementsprechende Beschlüsse dann für alle Versorgungssektoren (unter zusätzlicher Berücksichtigung sektorenspezifischer Erwägungen) gleichsinnig gefasst werden können.</p> <p>Eine randomisierte und kontrollierte Studie ist notwendig, wie in den Tragenden Gründen umfassend dargelegt. Dort finden sich auch Verweise auf bereits abgeschlossene randomisierte, kontrollierte Studien zu diagnostischen Verfahren. Auch das Gesamtüberleben wird als Zielgröße in solchen Studien verwandt (z. B. Moulton et al.).</p> <p>Da die Formulierung zu den geforderten Endpunkten verschiedentlich offenbar missverstanden wurde, erfolgte eine Neuformulierung des § 3 der Richtlinie zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich eine Änderung in §3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
<p>Dt. Krebsgesellschaft</p>	<p>Der Ansatz, Tumore über ihren Stoffwechsel (oder andere typischen Merkmale) zu charakterisieren, ist Stand Wissenschaft und Technik und hat Eingang in das Anforderungsprofil von onkologischen Tumorzentren gefunden. Voraussetzung für eine nuklearmedizinische Einrichtung innerhalb eines Tumorzentrums ist die Verfügbarkeit von basalen Techniken z. B. zur Skelettszintigraphie und FDG-PET/CT-Tumordiagnostik, eine zeitnahe Durchführung und Befundmitteilung sowie eine Präsentation innerhalb von interdisziplinären Tumorboards auf Facharztzniveau (http://www.onkozert.de/onkologische_zentren.htm, Seite 32f, letzter Zugriff 08.05.2014). Eine Evaluation der PET/CT-Technik unter den Randbedingungen, dass sie zwar Potential habe, ihren wahrhaften Nutzen jedoch erst noch beweisen soll, ignoriert den Sachstand und vorenthält Krebspatienten einen wesentlichen Diagnostikum, was nicht mit dem nationalen Krebsplan („Ziel 5 – Qualitätssicherung, Zertifizierung onkologischer Behandlungseinrichtungen“; http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-5-qualitaetssicherung-zertifizierung-onkologischer-behandlungseinrichtungen.html, letzter Zugriff 08.05.2014) vereinbar ist.</p> <p>Daher spricht sich die Deutsche Krebsgesellschaft – vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie – gegen die vorliegenden Beschlussvorlagen zu den o.g. Erprobungs-Richtlinien (Erp-RL) gemäß 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung und somit gegen die beiden Vorschläge zum Studiendesign aus.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Zweifellos ist die Durchführung der PET/CT im Bereich der Tumordiagnostik bereits weit verbreitet, wie vom Stellungnehmenden dargelegt. Daraus lässt sich jedoch nicht schlussfolgern, dass der Nutzen dieser Anwendungen der PET/CT für wesentliche Indikationen belegt sei. Leider zeigen schon die umfassenden und detaillierten Nutzenbewertungen des IQWiG hinlänglich, dass dies auch faktisch nicht der Fall ist. Zudem liegen tendenziell widersprüchliche Ergebnisse zweier randomisierter Studien zu der Fragestellung des Nutzens der PET/CT zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik vor. Dies, sowie weitere Faktoren, die Unsicherheit über den Nutzen der PET; PET/CT vermitteln, sind in den Tragenden Gründen diskutiert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hatte der G-BA, zunächst für Fragestellungen zum Einsatz der PET/CT beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom zu prüfen, ob ein hinreichendes Potenzial vorliegt und dies u. a. für die Fragestellung einer präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bejaht.</p> <p>Es ist in keiner Weise erkennbar, inwiefern die Vorgehensweise des G-BA zur Erprobung der PET; PET/CT im Widerspruch zu den Zielen des Nationalen Krebsplanes (Ziel 5 zur Qualitätssicherung und Zertifizierung) stehen sollte. Vielmehr geht der G-BA davon aus, wesentliche Voraussetzungen für eine hohe Versorgungsqualität im vorliegenden Zusammenhang dadurch zu schaffen, dass geklärt werden kann, welchen Beitrag die PET; PET/CT im Rahmen der Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms tatsächlich leisten kann.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
<p>Philips</p>	<p>Zu einer geplanten Erprobungsstudie möchten wir uns zudem auch dem Statement des DRG-Vertreters anschließen, dass die Überlebensrate als Evidenz-Kriterium für diagnostische Verfahren nicht geeignet ist und dieser Punkt beim Studiendesign unbedingt berücksichtigt werden muss.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Wir sehen das Überleben als primäres Outcome auch kritisch. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>(s. Auswertung der Stellungnahme der DRG)</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
		<p>Position DKG/PatV</p> <p>Die Teilhabe der Kostenträger/Hersteller an dem Beratungsprozess sollte berücksichtigt werden. Die Lösung des Trittbrettfahrerproblems ist eine wichtige Aufgabe auf der Meta-Ebene wie z. B. die des Gesetzgebers. Eine abschließende Lösung dieses Problems ist durch die Fach-AG PET nicht möglich.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE ergeben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung</p>
	<p>Zu den geschätzten Kosten und den damit verbundenen unmittelbaren Folgen der Kostenbeteiligung der Industrie, sollten diese auch an den zu erwartenden Erträgen der Industrie gemessen werden. Das nach wie vor ungelöste „Trittbrettfahrer“-Problem stellt zudem für eine Kostenübernahme unverändert ein Problem dar.</p> <p>Ergänzend dazu möchten wir noch festhalten, dass wir nicht daran interessiert sind das Verfahren in diesem Stadium aufzuhalten. Die zu erwartenden Kosten, die in den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren obiger Methode (Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung) beziffert werden, jedoch wohl über die Leistungsfähigkeit der Hersteller hinausgehen werden. Dies bedeutet, ohne Möglichkeit das Studiendesign mit zu entwickeln sehen wir ein nicht kalkulierbares Kostenrisiko.</p>		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Das Verfahren zur Kostenübernahme wird im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA gestaltet, welche wiederum die gesetzlichen Vorgaben hierzu umsetzt und auf erwartete Erträge keinen Bezug nimmt.</p> <p>Aufgrund und in Kenntnis der genannten Vorgaben sowie einer Schätzung der Spannweite zu erwartender Kosten und den Regelungen zur Kostenaufteilung hat sich der Stellungnehmende grundsätzlich zur Kostenübernahme bereit erklärt, was seitens des G-BA begrüßt wird.</p> <p>In Bezug auf die vom Stellungnehmenden angesprochene „Trittbrettfahrer“-Problematik ist zu hoffen, dass Hersteller und andere betroffene Unternehmen im gemeinsamen Interesse auch gemeinsam bzw. gleichsinnig handeln, um damit zugleich auch ggf. wahrgenommene Probleme in Bezug auf die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit zu lösen.</p> <p>Unklar bleibt gegenwärtig, inwiefern bzw. bei welcher Höhe eines Beitrages zu den Kosten der Stellungnehmende die Grenzen seiner wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit erreicht, bzw. ab wann er diese überschritten sieht, zumal weder die zu erwartenden Kosten insgesamt noch der auf den Stellungnehmenden entfallende Anteil gegenwärtig bestimmt werden können. Es ist auch unklar, inwiefern der Stellungnehmende hier für eine Gesamtheit von Herstellern spricht.</p> <p>Unabhängig davon, ob der Stellungnehmende mit seiner Bezugnahme auf das Studiendesign explizit diese oder ggf. auch andere Eckpunkte der Erprobungsstudie adressieren wollte, ist anzumerken, dass diese durch den G-BA festgelegt werden. Über eine weitere Einbeziehung des Stellungnehmenden wird der G-BA noch entscheiden. Insbesondere ist jedoch unklar, inwiefern ein nicht-kalkulierbares Kostenrisiko von der Beteiligung des Stellungnehmenden hierbei abhängen soll, insofern Eckpunkte der Erprobungsstudie aus Sicht des G-BA nicht von einzelwirtschaftlichen Opportunitätsgesichtspunkten abhängig gemacht werden können.</p> <p>Es ist allerdings in der Tat schwer nachvollziehbar, dass die gesetzlichen Rahmenbedingungen es z. B. nicht zulassen, Hersteller zur Finanzierung von Studien zu verpflichten, die die Bereitschaft hierzu nicht erklären und damit möglicherweise zu Nutznießern von Studienergebnissen werden, zu</p>	<p>in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		deren Zustandekommen sie nicht durch eine Kostenbeteiligung beigetragen haben.	
Siemens	<p>Nichtsdestotrotz möchten wir jedoch aus globaler Sicht das gewählte Studiendesign, und hier insbesondere die gewählten Endpunkte nochmals zur Diskussion stellen. Hierbei möchten wir beispielsweise auf das vom G-BA verteilte Wortprotokoll zur Expertenanhörung am 15. August 2013 verweisen. Hr. Prof. Dr. med. Gerald Antoch/Düsseldorf empfiehlt, nicht das Gesamtüberleben oder das Überleben einzelner Patienten als Endpunkt zur Bewertung eines Diagnoseverfahrens heranzuziehen. Nach unseren Recherchen wurde in nahezu allen Industrienationen eine signifikante Therapieänderung als Endpunkt definiert. Dies führte in den wichtigsten Industriestaaten zu einer zeitnahen Erstattung der PET/CT bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.</p> <p>Des Weiteren empfehlen wir, eine Erprobung ausschließlich auf die Methode PET/CT zu beschränken, da PET-Geräte ohne CT-Komponente nach unseren Recherchen seit dem Jahr 2003 nicht mehr vermarktet werden. Auch die Siemens AG hat im Jahr 2003 die Produktion dieser Systeme mangels Nachfrage eingestellt. In o. g. Expertenanhörung vom 15. August 2013 wies auch Hr. Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer/München auf diesen Sachverhalt hin.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Wir sehen das Überleben als primäres Outcome auch kritisch. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Grundsätzlich kann eine Therapieänderung durch die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens alleine kein hinreichendes Kriterium für den Nutzen dieses Verfahrens darstellen, solange nicht belegt ist und somit sicher davon ausgegangen werden kann, dass die Änderungen auch einen Nutzen für den Patienten als Verbesserung in patientenrelevanten Zielgrößen bewirken. Naturgemäß kann hier auch die Mortalität eine wichtige Zielgröße sein. Dies ist in den Tragenden Gründen auch dargestellt. Die Meinungen und Beiträge von Expertinnen und Experten stellen einen oftmals wertvollen Beitrag dar, sind aber naturgemäß nicht präjudizierend für Beschlüsse des G-BA.</p> <p>Unklar bleibt, welche Nationen, Akteure, Studien, Ergebnisse, Entscheidungen zu Leistungskatalogumfängen und Vergütungsbedingungen der Stellungnehmende impliziert. Zudem ist auch der Einfluss der PET/CT in der Fragestellung der Ausbreitungsdiagnostik auf vom Stellungnehmer benannte signifikante Therapieentscheidungen keineswegs belegt, wie eine aktuell publizierte Studie (Moulton et al.) noch einmal unterstreicht.</p> <p>Es ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass auch in Deutschland die PET bzw. PET/CT seit geraumer Zeit in hoher Zahl und von einer erheblichen Anzahl von Zentren durchgeführt wird.</p> <p>Die Beschränkung auf eine Durchführung der PET/CT mittels Kombinationsgeräten ist bereits in der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
		<p>Position DKG/PatV</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Des Weiteren empfehlen wir, im Rahmen der Kostenbeteiligung auch eine faire Regelung hinsichtlich möglicher, Trittbrettfahrer' zu finden, um die Motivation der Beteiligung aller am Verfahren Beteiligten auf einem höchstmöglichen Niveau zu halten.</p>	<p>Dies ist eine wichtige Aufgabe auf der Meta-Ebene wie z. B. die des Gesetzgebers. Aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE ergeben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Das Verfahren zur Kostenübernahme wird im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA gestaltet, welche wiederum die gesetzlichen Vorgaben hierzu umsetzt und auf erwartete Erträge keinen Bezug nimmt.</p> <p>Aufgrund und in Kenntnis der genannten Vorgaben sowie einer Schätzung des Spannweite zu erwartender Kosten und den Regelungen zur Kostenaufteilung hat sich der Stellungnehmende grundsätzlich zur Kostenübernahme bereit erklärt, was seitens des G-BA begrüßt wird.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
<p>ZVEI</p>	<p>Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Studienkosten gemessen an dem zu erwartenden Markt über die Leistungsfähigkeit der Unternehmen hinausgehen. Insgesamt ist deshalb zu wünschen, dass sich die Kostenbeteiligung der Hersteller auch an den wirtschaftlichen Möglichkeiten der Hersteller im Rahmen der jeweiligen Methode orientiert.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Die wirtschaftlichen Möglichkeiten können zu Kostensenkungen der Hersteller führen, welche in der Verfahrensordnung bereits geregelt sind. Die Lösung des Trittbrettfahrerproblems ist eine wichtige Aufgabe auf der Meta-Ebene wie z. B die die des Gesetzgebers. Eine abschließende Lösung dieses Problems ist durch die Fach-AG PET nicht möglich. Aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position 'Aussetzung der Beschlussfas-</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE erge-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Wir weisen auch noch einmal darauf hin, dass die ungelöste Problematik der „Trittbrettfahrer“ für das einzelne Unternehmen eine große Hürde bei der Entscheidung für eine Kostenbeteiligung darstellt. Eine Beteiligung an den Kosten der Studiauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben. Gleiches gilt für die Nutzung von Medizinprodukten, die von solchen Unternehmen hergestellt werden, im Rahmen der Erprobung selber.</p>	<p>sung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie‘ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>ben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Es kann nicht nachvollzogen werden, auf welcher Grundlage die Aussage getroffen wird, die Leistungsfähigkeit der Unternehmen an dem zu erwartenden Markt würde wahrscheinlich überschritten. Das Verfahren zur Kostenübernahme wird im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA gestaltet, welche wiederum die gesetzlichen Vorgaben hierzu umsetzt.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Gerade bei der Methode PET/CT ist nach unserer Meinung auch zu beachten, dass die Überlebensrate der Patienten im Falle von diagnostischen Methoden als Evidenz-Kriterium nicht oder nur bedingt tauglich ist. Das medizinische Ergebnis für den einzelnen Patienten hängt nicht alleine von der diagnostischen Methode ab. Im Behandlungsprozess spielt eine Reihe von weiteren Faktoren eine Rolle, die in einer Studie zur diagnostischen Methode nur unzureichend abgebildet werden können. Auf diesen Punkt haben zum Beispiel die Vertreter der Deutschen Röntgengesellschaft in der Anhörung zur Verfahrensordnung hingewiesen. Dieser Punkt sollte deshalb beim Studiendesign unbedingt berücksichtigt werden.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Wir sehen das Überleben als primäres Outcome auch kritisch. Zudem wird in unseren Beschlussdokumenten kritisch diskutiert, dass es zur Interpretierbarkeit der Ergebnisse notwendig ist, andere Einflussfaktoren wie z. B. Therapie konstant zu halten, was durchaus schwierig oder unmöglich sein kann. Aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken. Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente würde sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE ergeben, die Beschlussdokumente werden aber aus grundsätzlicher Erwägung dahingehend geändert, den Einschluss</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Dem Stellungnehmer ist insofern zuzustimmen, als von der Abfolge der Anwendung unterschiedlichen diagnostischer und therapeutischen Verfahren insgesamt ein Einfluss auf die patientenrelevanten Ergebnisse ausgeht und ausgehen soll. Um die Effekte einer spezifischen Methode bzw. Intervention ermitteln zu können, ist eine Standardisierung anderer therapeutischer und diagnostischer Verfahren im Rahmen der Erprobungsstudien notwendig. Dies ist in der Erprobungs-Richtlinie auch bereits berücksichtigt.</p> <p>Es ist jedoch anzumerken, dass diese Problematik auch für andere patientenrelevante Zielgrößen als die vom Stellungnehmenden benannte Überlebensrate zutrifft und auch für Studien zu therapeutischen Methoden Gültigkeit besitzen kann.</p>	<p>bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
SSK	<p>Die Strahlenschutzkommission lehnt beide Beschlussvorlagen der GKV-SV/KBV und der DKG/PatV ab. Bei den benannten Indikationen bei kolorektalen Karzinomen sind aus der Sicht der SSK bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die 18F-Fluordesoxyglucose (FDG)-PET(/CT) für die Anwendung gegeben.</p> <p>Die Position der GKV-SV/KBV ist insbesondere deshalb abzulehnen, weil sich das Studiendesign nur starr auf eine RCT (randomised controlled trial) begrenzt. Es ist schwer vorstellbar, wie unter dieser Voraussetzung ein adäquates Studienprotokoll konzipiert und umgesetzt werden kann, das sowohl eine ausreichende Rekrutierung der Patienten sicherstellt als auch patientennahe Endpunkte wie zum Beispiel die Erhöhung der Lebensqualität durch Vermeidung unnötiger Laparotomien berücksichtigt.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>In unseren Beschlussdokumenten waren die ethischen bzw. fachlichen Bedenken bereits angeführt. Wenngleich eine starre Beschränkung auf eine RCT mit der Mortalität als alleinigen Endpunkt ohnehin von uns nicht angedacht und eine Öffnung für andere Studiendesigns vorgesehen war, kommen wir nunmehr zu dem Schluss, dass aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken die Beschlussentwürfe für eine Aussetzung mit dem Ziel der Erprobung dahingehend geändert werden, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken; Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>In Übereinstimmung mit dem Stellungnehmenden geht auch der G-BA davon aus, dass rechtfertigende Indikationen bei kolorektalem Karzinom für die PET/CT gestellt werden können, da andernfalls schon die Rechtmäßigkeit der Anwendung der PET/CT generell in Frage stünde. Dies impliziert jedoch nicht, dass für die PET/CT ein Nutzenbeleg vorliegt, sodass dies mit Hilfe</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>einer geplanten Erprobungsstudie überprüft werden soll.</p> <p>Die Festlegung auf eine randomisierte, kontrollierte Studie ist in Bezug auf die Erprobungsstudie notwendig, wie in den Tragenden Gründen ausführlich dargelegt. Der G-BA geht davon aus, dass die Durchführung einer solchen Studie auch unter dem Aspekt der Gewinnung von Studienteilnehmern möglich ist. Naturgemäß kann dies nicht mit Sicherheit vorhergesehen werden.</p> <p>Inwiefern die Verwendung patientennaher Endpunkte vom Studiendesign abhängig sein soll ist nicht erkennbar. Die Problematik einer Zielgröße „Vermeidung unnötiger Laparotomien“ ist bereits in den Tragenden Gründen dargestellt (s. a. Auswertung der Stellungnahmen der DGN und DGHO).</p>	<p>keit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Die in der Erprobungs-Richtlinie zitierten Leitlinien (S3-Leitlinie und NCCN-Guidelines) besagen, dass die PET(/CT) zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden kann. Dies bedeutet eine individuelle Prüfung, ob bereits genügend Sicherheit zur Entscheidungsfindung vorliegt (z. B. sind bereits Metastasen bekannt, die eine systemische Therapie ohnehin erforderlich machen) oder ob man die Information der PET(/CT) braucht. Keineswegs ist darunter zu verstehen, dass die PET(/CT) in jedem Fall eine fakultative Untersuchung ist. Das bedeutet, dass im Falle einer einfachen Randomisierung Patienten ein für sie vorteilhaftes Verfahren vorenthalten wird. Dies ist ethisch bedenklich und kann zu Rekrutierungsproblemen in dem Studienarm ohne Einsatz der PET(/CT) führen. Bei einer bereits breiten klinischen Anwendung darf die Durchführbarkeit der Studie bezweifelt werden. Die Verwendung von primär therapeutischen Endpunkten führt in Abhängigkeit vom Erfolg der Therapie möglicherweise zu einem nicht adäquaten Erkenntnisgewinn hinsichtlich des diagnostischen Potentials der Methode.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>In unserem Entwurf sind die ethischen Zweifel aufgrund der bereits etablierten Anwendung der Methode und fachlichen Zweifel zur Durchführbarkeit bereits angeführt. In unserem Entwurf wird explizit darauf hingewiesen, dass im Rahmen der multimodalen Intervention alle anderen Einflussfaktoren wie z. B. Therapie konstant gehalten werden muss und dieses schwierig oder gar unmöglich sein kann. Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Stellungnehmende weist richtig darauf hin, dass eine weitergehende Diagnostik dann nicht erforderlich ist, wenn eine Therapie bereits aufgrund vorliegender Ergebnisse notwendig ist und die Diagnostik hier zu keiner abweichenden Bewertung führen kann.</p> <p>Ob die PET;PET/CT für Patienten im Rahmen der Fragestellung der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik, für die der G-BA ein Potenzial der Methode feststellt vorteilhaft ist, soll durch die Erprobungsstudie ermittelt werden und kann demgemäß nicht als gegeben angenommen werden.</p> <p>Der Stellungnehmer weist richtig darauf hin, dass häufig davon ausgegangen wird, eine bereits breite klinische Anwendung verhinderte die Durchführung</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>weiterer Studien. Diese Einschätzung basiert jedoch wiederum lediglich auf der Beobachtung von bisweilen typischen Einstellungen, nicht auf einer notwendiger Weise bestehenden Barriere. Mit der Initiative des G-BA im Hinblick auf die Erprobung der PET; PET/CT wird vielmehr der Blick auf eine zumindest sehr gravierende, andere Problematik gelenkt: Den bereits breiten und seit Jahren stattfindenden Einsatz einer Methode, ohne dass deren Nutzen bisher belegt werden konnte. – Ein Sachverhalt der im Übrigen auch im aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates (2014) „Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche“ zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in Bezug auf die Anwendung von Medizinprodukten und Methoden, die (maßgeblich) auf Medizinprodukten beruhen, als problematisch charakterisiert wird.</p> <p>Sowohl durch die aktuelle Publikation einer randomisierten Studie zur PET;PET/CT beim kolorektalen Karzinom (Moulton et al. 2014) als auch durch die u. a. im IQWiG-Abschlussbericht diskutierte Problematik einer weiteren bereits vorliegenden Studie und der sowohl in der S3- als auch in der NCCN-Leitlinie wiedergegebenen Diskussion wird zudem sehr deutlich, dass maßgebliche Fachkreise die Frage des Nutzens der PET;PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für offen halten und somit eine Randomisierung aus Sicht des G-BA auch aus diesem Gesichtspunkt heraus gegenwärtig nicht bedenklich, sondern gefordert erscheint. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund ist auch zu erwarten, dass sich die durch den Stellungnehmer zitierte Einschätzung als nachhaltig veränderbar erweist.</p> <p>Ein adäquater diagnostischer Erkenntnisgewinn liegt grundsätzlich nur dann vor, wenn eine Therapieänderung durch die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens auch einem Nutzen für den Patienten als Verbesserung in patientenrelevanten Zielgrößen bewirkt.</p>	
	Im Hinblick auf eine künftige Minimierung der	Position DKG/PatV	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Strahlenexposition sollte die Diagnostik im Referenz-Arm mit einer kontrastmittelgestützten CT erfolgen. Weiterhin ist darauf zu achten, dass innerhalb des Protokolls eine Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur für die PET immer miterfasst wird, um Aussagen darüber treffen zu können, inwieweit eine diagnostische CT mit Kontrastmittel ersetzt werden kann. Der Patientennutzen wäre eine niedrigere Strahlenexposition und niedrigere Nebenwirkungsraten wegen des Wegfalls der Kontrastmittelrisiken insbesondere bei schlechter Nierenfunktion selbst bei klinisch identischem Outcome (Non-Inferiority Design).</p>	<p>Der Aspekt geringer Nebenwirkungen ist bedeutsam, wobei in unserem Entwurf bereits auf die leitlinienkonforme Behandlung als Standard hingewiesen wird.</p> <p>Aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird nun die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Zweifellos ist eine Reduktion der Strahlenbelastung ein relevantes Ziel, das jedoch im Kontext anderer Ziele bzw. patientenrelevanter Ergebnisse in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gesehen werden muss.</p> <p>Es sei darauf hingewiesen, dass davon ausgehen ist, dass in der gegenwärtigen Versorgungspraxis Patientinnen und Patienten bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik häufig zunächst eine (Volldosis-)CT-Untersuchung erhalten und in der Folge ggf. eine weitere PET/CT-Untersuchung. Auch in bereits vorliegenden randomisierten Studien wurde im Interventions-/Experimentalarm die PET/CT zusätzlich zu einer bereits durchgeführten CT unternommen. Es ist davon auszugehen, dass dies auch einer heute klinisch praktizierten Vorgehensweise entspricht. Im Ergebnis ergibt sich in solchen Fällen dann eine höhere Strahlenexposition als bei alleiniger (Volldosis-)CT.</p> <p>Insofern im Rahmen der Studieneckpunkte der Richtlinie zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik auch ein Studie möglich ist, in der die (Volldosis-)CT mit einer PET/CT-Kombinationsuntersuchung verglichen wird, in der die CT-Untersuchung nur der Schwächungskorrektur dient und somit eine geringere Strahlenexposition resultiert, kann sich als ein Aspekt des Patientennutzens auch eine geringere Strahlenexposition ergeben.</p> <p>Der Berücksichtigung dieses Aspektes wird durch eine Ergänzung des § 3 des Richtlinienentwurfes Rechnung getragen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich eine Änderung in §5 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>
	<p>Bei allen Studien sollten Untersuchungsprotokolle eingesetzt werden, die aktuell schon eine möglichst geringe Strahlenexposition des Patienten bei</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Der Aspekt möglichst geringer Strahlenexposition und Nebenwirkungen ist</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
	<p>der CT (Röhrenstrommodulation, Verhindern von Overranging, möglichst niedrige Röhrenspannung, dosisreduzierte Untersuchungsprotokolle für iterative Rekonstruktion) und bei der PET (3D-Akquisition, Time-of-Flight-Akquisition, iterative Rekonstruktion mit Resolution Enhancement) ermöglichen. Alle benannten Techniken können die Strahlendosis für die Patienten erheblich reduzieren.</p>	<p>bedeutsam, wobei in unserem Entwurf bereits auf die leitlinienkonforme Behandlung als Standard hingewiesen wird.</p> <p>Aufgrund erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird nun die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Insofern die genannten Aspekte über die insbesondere aus Strahlenschutzgesichtspunkten hinaus bereits zwingend zu fordernden Merkmale hinausgehen, können diese im Rahmen der Studienprotokollerstellung berücksichtigt werden. Dem wird durch eine Ergänzung in § 5 des Richtlinienentwurfes Rechnung getragen.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich eine Änderung in § 5 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>
	<p>Nach den vorgeschlagenen Erprobungsstudien soll die PET(/CT) mit Referenzverfahren verglichen werden, sei es mit der diagnostischen CT oder der Summe der konventionellen Diagnostik, welche hinsichtlich der patientenbezogenen Endpunkte (Lebensqualität, Mortalität/Überleben, Einsparung von überflüssiger Therapie) selbst nicht validiert sind. Weiterhin unterliegen diese Verfahren selbst ständiger Veränderung, so dass die Gültigkeit der Aussagen am Ende der Studie und die resultierende Wissensgenerierung durch die Studie durchaus bezweifelt werden kann.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Aufgrund dieser und anderer erheblicher grundsätzlicher Bedenken, wird die Position „Aussetzung der Beschlussfassung im Hinblick auf eine Erprobungsstudie“ verlassen und die Beschlussdokumente dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p> <p>Eine ausführliche Begründung und Würdigung von Einzelaspekten der Stellungnahmen findet sich im Kap. A-5.1.</p>	<p>Die Beschlussdokumente werden dahingehend geändert, den Einschluss bzw. das Belassen der Leistung in der Versorgung zu erwirken.</p>
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>In Bezug auf die angemessene Vergleichstherapie war davon auszugehen, dass sowohl die heute üblichen Vorgehensweisen, die Mehrzahl der diagnostischen Studien und auch die vorliegenden randomisierten Studien zunächst von einer Diagnostik ausgegangen waren, die die CT als wesentliche Methode umfasst. Daher wurde die CT als Vergleichsintervention in die Erprobungs-Richtlinie aufgenommen.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Es bleibt unklar, ob der Stellungnehmer mit dem Hinweis auf die fehlende Validierung „selbst“ dieser Vorgehensweise auf die ebenfalls fehlende Validierung einer Vorgehensweise unter Einschluss von PET; PET/CT hinweisen möchte, und/oder den Verzicht auch auf eine konventionelle Diagnostik generell auf der Grundlage unklarer Validität für angemessen erachtet. Diese Unklarheit besteht insbesondere vor dem Hintergrund der Aussage des Stellungnehmers, dass bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die PET; PET/CT für die Anwendung gegeben sei. In Bezug auf die behauptete, fehlende Validierung konventioneller Diagnostik ist anzumerken, dass die Erprobungsstudien so konzipiert sind, dass eine Bewertung der konventionellen Diagnostik insofern implizit erfolgen kann, als dass entweder diese oder eine Vorgehensweise mit Einschluss von PET;PET/CT sich als überlegen erweisen kann.</p> <p>Insofern der Stellungnehmende die konventionelle Diagnostik als ständiger Veränderung unterliegend kennzeichnet, so ist dies entweder im Rahmen der Methodenbewertung nicht von Belang, da sich die Veränderungen in einem Rahmen bewegen, der lediglich einer Variante einer bestehenden Methode zuzuordnen ist, ohne dass diese sich dadurch so verändert, dass andere patientenrelevante Ergebnisse erwartet werden können. Liegen Veränderung jedoch in einem Ausmaß oder einer Art vor, die dazu führt, dass andere patientenrelevante Ergebnisse resultieren könnten bzw. erwartet werden, so handelte es sich ggf. ihrerseits dann nicht mehr um eine konventionelle Diagnostik sondern um eine wiederum neue Methode, die gesondert bewertet werden müsste. Im Übrigen ist es naturgemäß durchaus erwünscht, dass innovative Methoden entwickelt werden, die das Potenzial einer Verbesserung bergen. Dies spricht jedoch nicht gegen die Bewertung bestehender oder neuer Methoden – da andernfalls keine Bewertung stattfinden könnte, da ja auch für diese wiederum weitere, hypothetische „noch neuere“ Methoden postuliert werden könnten.</p>	

A-4.1.3 Erp-RL – Rezidiverkennung

Position DKG/PatV

DKG und PatV verzichten hier auf eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen, da hier keine Aspekte genannt werden, die nicht schon in den Stellungnahmen zur KHMe/MVV-RL bzw. zur ersten Erp-RL genannt werden. Als entsprechende Würdigung der hier in der Tabelle genannten Aspekte verweisen DKG/PatV vollumfänglich auf ihre Auswertung in den ersten beiden Tabellen. Nachstehend ist daher nur die Position von GKV-SV/KBV abgebildet.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
BÄK	Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet.	Die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert diagnostischer Methoden besteht in der ggf. (gegenüber anderen diagnostischen Vorgehensweisen) veränderten Therapie und Bewertung der ggf. darauf beruhenden Ergebnisveränderung in Bezug auf Nutzen und Schaden, festgestellt anhand patientenrelevanter Zielgrößen.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenaue Festlegung der Größe von Tumoren als auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.	Die Bestimmung und Abgrenzung von Indikationen und Vorgehensvarianten in Bezug auf die Bewertungen von Methoden wird jeweils spezifisch vorgenommen. Im Übrigen ist die Anwendung der PET; PET/CT bei Lymphomen nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass auf der Grundlage der	Der G-BA begrüßt seinerseits, dass der Stellungnehmende die Initiative des in Hinblick auf den Erkenntnisgewinn zur PET; PET/CT unterstützt.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente

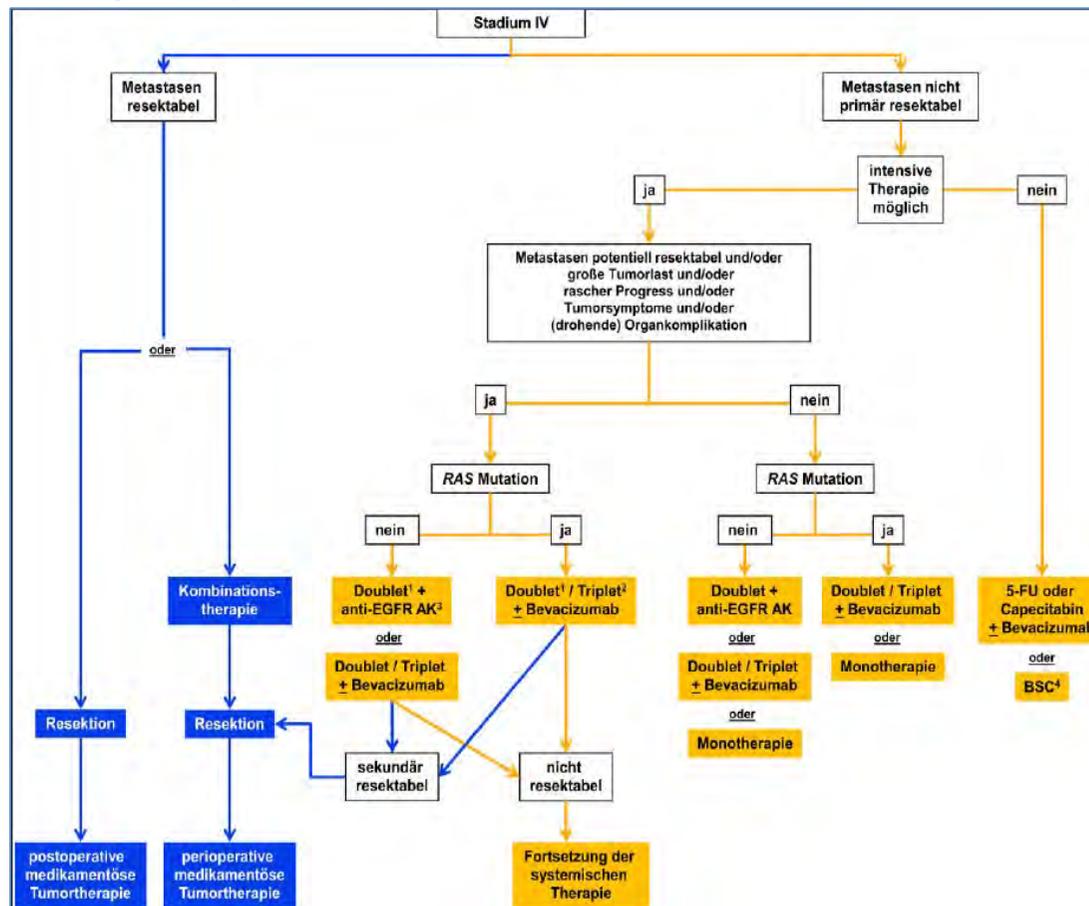
Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
	<p>Aussetzungsbeschlüsse in einer Erprobungs-Richtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien erhöht werden sollen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.</p>	<p>In Bezug auf den geäußerten grundsätzlichen Zweifel ist anzumerken, dass die Bedeutung des Erkenntnisgewinnes bzw. der Informationswert diagnostischer Methoden in der ggf. (gegenüber anderen diagnostischen Vorgehensweisen) veränderten Therapie und Bewertung der ggf. darauf beruhenden Ergebnisveränderung in Bezug auf Nutzen und Schaden, festgestellt anhand patientenrelevanter Zielgrößen besteht.</p>	<p>ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der Erprobungs-Richtlinien in Konsistenz zu den Aussetzungsbeschlüssen vorsieht, in denen die Aussetzung für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik konkretisiert sind.</p>	<p>Die Entwürfe der Aussetzungsbeschlüsse formulieren das Potenzial der PET; PET/CT im Hinblick auf die Erkennung und ggf. Charakterisierung von Rezidiven in gleicher Weise wie der entsprechende Entwurf der Erprobungs-Richtlinie. Insofern ist die Präferenz des Stellungnehmenden nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Die Bundesärztekammer möchte an dieser Stelle allerdings auch darauf hinweisen, dass der Dissens in den vorgelegten Beschlussentwürfen deutlich über zentrale inhaltliche Fragen der konkreten Indikation hinausgeht. Die Rahmenvorgaben zur Durchführung der Erprobungsstudie sind komplett dissent. Offenbar war es nicht möglich gewesen, sich auch nur für einen einzigen der geplanten Paragraphen auf einen gemeinsamen Wortlaut zu verständigen. Dies ist nicht mehr durch unterschiedliche fachliche Einschätzungen zur Methode oder zur Indikation erklärbar, sondern lässt einen Beratungsstand erkennen, der einer Einleitung des Stellungnahmeverfahrens noch nicht angemessen ist.</p> <p>Dies erscheint umso gravierender, als dass der G-BA mit der Formulierung einer Erprobungs-Richtlinie regulatives Neuland betritt, von dem nicht nur</p>	<p>Grundsätzlich erscheint eine Konsentierung von Beschlussentwürfen vor Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wünschenswert. Aus der Tatsache dass unterschiedliche Beschlussentwürfe vorgelegt wurden, ist jedoch nicht auf einen mangelnden „Reifegrad“ der Entwürfe zu schließen. Da, wie der Stellungnehmende richtig anmerkt, der G-BA hier Neuland betritt, sind unterschiedliche Ausgestaltungen der denkbaren Vorgaben geradezu zu erwarten. Das Stellungnahmeverfahren ermöglicht den Stellungnehmenden hierzu eine Kommentierung.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusssentwurf (BE)
	<p>Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenhäuser betroffen sind, sondern auch Dritte, wie z. B. die Hersteller von Medizinprodukten sowie eine noch festzulegende unabhängige wissenschaftliche Institution. Auch unter diesem Aspekt wäre ein höherer Reifegrad der G-BA-internen Beratungen wünschenswert gewesen.</p>		
DGAV	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) stimmt den Beschlusssentwürfen gemäß Anlage 1 und Anlage 2 zu.</p>	<p>Der G-BA nimmt die Zustimmung durch den Stellungnehmenden zur Kenntnis und begrüßt diese.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
DGHO	<p>Für den Wert der PET als bildgebende Diagnostik bei Patienten mit erhöhtem CEA nach erfolgreicher Primärtherapie liegen keine hochwertigen Studien vor. Eine aktuelle, zusammenfassende Analyse ausschließlich retrospektiver Studien ist für eine abschließende Bewertung nicht ausreichend.</p> <p>Die bisher vorliegenden Daten erlauben keine zuverlässige Abschätzung der erforderlichen Patientenzahlen. Darüber hinaus müssten eine biologische Stratifikation und eine Standardisierung der Rezidivtherapie erfolgen. Wir halten eine hochwertige, klinische Studie für interessant, ihre Durchführung aber nicht für realistisch.</p>	<p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass bisher vorliegende Studien keinen Nutzenbeleg für die Anwendung der PET; PET/CT in Bezug auf die Fragestellung der Erprobungs-Richtlinie erbracht haben.</p> <p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass die Umsetzung einer Erprobungsstudie zur Anwendung der Intervention (PET/CT) in Bezug auf die Fragestellung zur Rezidiverkennung und ggf. -charakterisierung größere Schwierigkeiten erwarten lässt, als eine Erprobungsstudie in Bezug auf die präoperative Ausbreitungsdiagnostik. Der G-BA hält eine solche Studie dennoch für durchführbar und im Sinne der Aufklärung, ob die Methode tatsächlich einen Nutzen hat auch für geboten, insbesondere, da der G-BA davon ausgeht, dass die Intervention (PET/CT) auch zu Rezidiverkennung und ggf. -charakterisierung heute zumindest teilweise eingesetzt wird.</p> <p>Insofern der Stellungnehmende im Sinne des §14 Absatz 4 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA ausdrücken will, dass zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen gegenwärtig nicht vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt, wäre nach Auffassung des G-BA damit in Frage gestellt, ob ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative entsprechend § 14 Absatz 3 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung überhaupt vorliegt. In einem</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p> <p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
		<p>solchen Fall wäre die Methode (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom durch den G-BA so einzuschränken dass eine Anwendung zur Rezidiverkennung und ggf. -charakterisierung nicht in Frage komme, insofern ein Nutzen in dieser Anwendung gegenwärtig nicht belegt ist und eine Aussetzung der Beschlussfassung entsprechend des §14 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung für diese Anwendung ebenfalls nicht in Frage kommt, da nicht erkennbar ist, dass ein Nutzenbeleg durch erwartete Studienergebnisse oder durch Ergebnisse eine Erprobungsstudie erbracht werden kann.</p> <p>Insofern der Stellungnehmende keine alternativen Vorschläge in Bezug auf die Studieneckpunkte in diesem Zusammenhang benennt, ist auch nicht davon auszugehen, dass der Stellungnehmende eine anders geartete Studie im Sinne des § 22 Absatz 2 Satz des 2. Kapitels der Verfahrensordnung für geeignet hält.</p> <p>Der Problematik einer Abschätzung der erforderlichen Patientenzahlen ist im Rahmen der Studienkonzeption zu begegnen, z. B. indem ein adaptives Design gewählt wird, wie in den Tragenden Gründen bereits beschrieben. Stratifizierungen sowie Standardisierungen in Bezug auf weitere Therapie und Diagnostik sind notwendig und insofern auch in der Erprobungs-Richtlinie vorgesehen und bei der Studienkonzeption und Studienprotokollerstellung zu berücksichtigen. Es handelt sich bei diesen Anforderungen generell jedoch nicht um ein Spezifikum einer Erprobungsstudie zur Fragestellung der Erprobungs-Richtlinie, die Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist.</p> <p>Zusammenfassend ist dem Stellungnehmenden insofern zuzustimmen, als dass eine Erprobungsstudie in Bezug auf die spezifische Fragestellung eine besondere Herausforderung darstellt. Naturgemäß kann gegenwärtig nicht mit vollständiger Sicherheit abgesehen werden, ob eine solche Studie konzipiert und durchgeführt werden kann, da dies auch von einer Reihe von Faktoren abhängt, die sich der Bestimmung des G-BA entziehen. Im Hinblick auf die genannten Rahmenbedingungen kommt der G-BA jedoch insgesamt gegenwärtig zu der Bewertung, dass eine Erprobungsstudie notwendig und auch möglich ist.</p>	
	<p>In Deutschland werden für das Jahr 2014 mehr als 60.000 neue Erkrankungsfälle an Darmkrebs erwartet [1]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter beim Darmkrebs liegt für Frauen bei 75, für Männer bei 71 Jahren. Etwa 10% der Patienten erkranken vor</p>	<p>Den Darlegungen des Stellungnehmenden kann im Grundsatz zugestimmt werden. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass</p>	<p>Aufgrund der vorge-tragenen Argumente ergab sich keine Not-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
	<p>dem 55. Lebensjahr.</p> <p>Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom verbessert sich seit dem Beginn der 1990er Jahre kontinuierlich. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland um 20% gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt bei 64%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom [2].</p> <p>Patienten mit lokalem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms haben bei erneuter, radikaler Operation, ggf. in Kombination mit Bestrahlung, ein kuratives Potenzial. Deshalb ist die frühzeitige Identifikation lokaler Rezidive ein Ziel der Nachsorge. Das Therapieziel von Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit hepatischem Rezidiv eines metastasierten, kolorektalen Karzinoms ein kuratives Potential besteht [3 - 6. In einigen Fällen kann dieses kurative Potential auch bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen bestehen, siehe Abbildung 1.</p>	<p>eine frühere Identifikation eines Rezidivs nur dann als Nutzen erscheint, wenn durch eine früher eingeleitete Therapie auch bessere Ergebnisse im Behandlungsverlauf resultieren. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass (wie in den Tragenden Gründen detailliert dargelegt) sowohl in Bezug auf die generelle Gestaltung der Nachsorge, als auch im Bezug darauf, welche Patienten tatsächlich einen Nutzen von einer Metastasenresektion erwarten können, erhebliche Unsicherheiten bestehen.</p>	<p>wendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Abbildung 1: Therapiestruktur im Stadium IV [3, 4]



Da die Resektabilität auch von der Zahl und der Größe der Metastasen abhängt, ist die frühzeitige Erkennung der Metastasierung ein Ziel der Nachsorge. Die aktuellen Empfehlungen zur Nachsorge in Deutschland, Österreich und der Schweiz sind in Tabelle 1 zusammengefasst [3, 4].

Tabelle 1: Strukturierte Nachsorge [3, 4, 6]

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV																	Beschlussentwurf (BE)
		Untersuchung	Monate	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	
	Anamnese, körperliche Untersuchung		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Sonographie Abdomen		X		X		X		X					X		X			X
	CT Abdomen / Thorax		X		X		X		X		X			X		X			X
	Koloskopie				X									X					X
	<p>X Empfehlungen in Deutschland; X Empfehlungen in Österreich; X Empfehlungen in der Schweiz</p> <p>Eine neue und ergänzende Methode ist die bildgebende Identifikation von Metastasen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET), technisch häufig in Kombination mit einer Computertomographie (PET/CT) durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat sich seit über 8 Jahren mit der Rolle der PET beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom beschäftigt. Ein beim IQWiG im Dezember 2006 beauftragter Bericht wurde im August 2012 fertiggestellt. Die umfangreiche Schrift kam zu dem Schluss, dass – aufgrund fehlender Daten - weder patientenrelevanter Nutzen noch Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom bestimmt werden kann. Die daran anschließenden Beratungen im zuständigen Unterausschuss haben zur Identifikation von möglichen Einsatzgebieten der PET geführt, deren Wert in Form einer Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden als klinische Studien überprüft werden könnte. In den Diskussionen haben sich unterschiedliche Positionen der verschiedenen Interessensgruppen im G-BA ergeben, sowohl in Bezug auf die Beschreibung der Einsatzgebiete als auch zu Definition von Endpunkten der Erprobung.</p>																		
	Ergebnisse prospektiv randomisierter klinischer Studien für einen Zusatznutzen der PET im Ver-	Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass bisher vorliegende Studien keinen Nutzenbeleg für die Anwendung der PET; PET/CT in Bezug auf die Fragestellung der Erprobungs-Richtlinie erbracht haben.															Aufgrund der vorge-tragenen Argumente		

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)									
	<p>gleich zu anderen bildgebenden Diagnostikverfahren liegen nicht vor. Eine zusammenfassende Analyse von 11 Studien aus den Publikationsjahren 1998 – 2012 mit insgesamt 510 Patienten [7] ergab die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse: Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der PET bei Patienten mit erhöhtem CEA [7]</p> <table border="1" data-bbox="293 501 710 730"> <thead> <tr> <th></th> <th>PET</th> <th>PET/CT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität</td> <td>90,3</td> <td>94,1</td> </tr> <tr> <td>Spezifität</td> <td>80,0</td> <td>77,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alle in diese Zusammenfassung eingeschlossenen Einzelstudien waren retrospektiv. Patientenkollektiv, CEA-Grenzwerte, PET-Methodik und bildgebende Vergleichsverfahren waren heterogen. Wir sehen aktuelle bisher keine validen Studien, die den Nutzen der PET bei Patienten mit erhöhtem CEA-Wert nach erfolgreicher Primärtherapie eines kolorektalen Karzinoms belegen. Darüber hinaus gestatten die vorliegenden Daten auch keine zuverlässige Abschätzung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens als Basis für die Konzeption einer randomisierten klinischen Studie.</p>		PET	PET/CT	Sensitivität	90,3	94,1	Spezifität	80,0	77,2	<p>In Bezug auf die Frage der Konzeption einer geeigneten Studie sei auf die Ausführungen zur Stellungnahme des Stellungnehmenden an anderer Stelle (s. o.) verwiesen. Insofern der Stellungnehmende hier ausdrücklich eine randomisierte Studie anspricht, so geht der G-BA, insofern der Stellungnehmende keine alternativen Vorschläge in Bezug auf das Studiendesign unterbreitet und ein genereller Vorbehalt (s. o.) seitens des Stellungnehmenden in Bezug auf hochwertige klinische Studien formuliert wird, nicht davon aus, dass der Stellungnehmende eine anders geartete Studie im Sinne des §22 Absatz 2 Satz des 2. Kapitels der Verfahrensordnung für geeignet hält.</p>	<p>ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	PET	PET/CT										
Sensitivität	90,3	94,1										
Spezifität	80,0	77,2										
	<p>Die aus Sicht der DGHO relevanten Endpunkte klinischer Studien haben wir ausführlich für die Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln dargestellt [10]. Inhaltlich gibt es keine Gründe für unterschiedliche Endpunkte bei Anwendung diagnostischer Verfahren mit unmittelbarem Einfluss auf die nachfolgende Behandlung. In Ergänzung und Zusammenfassung der dissidenten Entwürfe aus dem</p>	<p>Dem Stellungnehmenden ist in Hinblick auf die Auffassung, dass es keine inhaltlichen Gründe für unterschiedliche Endpunkte bei unmittelbarem Einfluss auf die nachfolgende Behandlung zu Endpunkten bei Behandlungsmethoden (bzw. Arzneimitteln) gebe, im Grundsatz zuzustimmen. Die Aufzählung der Endpunkte durch den Stellungnehmenden ist grundsätzlich nachvollziehbar. Der Richtlinienentwurf enthält insofern auch keine Beschränkungen im Hinblick auf die Endpunkte, die in der Studien Verwendung</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich eine Änderung in §3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>									

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
	<p>G-BA seitens der GKV / KBV bzw. DKG/Patientenvertretung schlagen wir die Evaluation dieser Endpunkte in Bezug auf den Wert der PET beim rezidierten, kolorektalen Karzinom vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mortalität <ul style="list-style-type: none"> o Karzinom-bezogene Mortalität o Gesamtmortalität - Morbidität <ul style="list-style-type: none"> o Rezidiv o Zeit bis zum Rezidiv o Therapie-bezogene Morbidität (z. B. Laparotomie oder Thorakotomie) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> o krankheitsspezifisch o allgemein (generisch) - Kosten <p>Die in einem der Entwürfe vorgeschlagene Verwendung eines kombinierten Endpunktes sehen wir kritisch. Wir halten eine konzeptionelle Hierarchisierung der Endpunkte solch aufwändiger Studien für wissenschaftlich und klinisch erforderlich.</p> <p>Literatur</p> <p>1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf</p> <p>2. Majek O, Gondos A, Lansen L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. Brit J Cancer 106:1875–1880, 2012. DOI:10.1038/bjc.2012.189</p>	<p>finden können. Für den G-BA ist es allerdings von ausschlaggebender Bedeutung, dass mit Hilfe der Studie – auch hinsichtlich der Endpunkte – eine Entscheidung über den Nutzen oder Schaden des Einsatzes der PET; PET/CT bei Anwendung zur Identifizierung bzw. ggf. Charakterisierung von Rezidiven getroffen werden können muss.</p> <p>Eine erste hierzu notwendige Bestimmung war im Richtlinienentwurf die Festlegung, dass die PET;PET/CT basierte Entscheidungsfindung einer Entscheidungsfindung ohne Einschluss der PET;PET/CT überlegen sein soll und die Studie, auch in Bezug auf die verwendeten Endpunkte, so zu gestalten ist, dass für alle denkbaren Studienergebnisse in Bezug auf die dabei berücksichtigten Endpunkte beurteilbar ist, ob dies der Fall ist oder ob dies nicht der Fall ist. Es ist im Rahmen der Erprobungsstudie insbesondere sicherzustellen, dass mehrdeutige Ergebnisse vermieden werden, z. B. dergestalt, dass die Ergebnisse in Bezug auf einen patientenrelevanten Endpunkt die Überlegenheit der Intervention, die Ergebnisse in Bezug auf einen anderen patientenrelevanten Endpunkt deren Unterlegenheit anzeigen.</p> <p>Eine Möglichkeit einer solchen Problematik zu begegnen stellt eine Hierarchisierung der Endpunkte, wie vom Stellungnehmenden anmerkt, dar. Insofern dann für einen Endpunkt höherer Relevanz ein eindeutiges Ergebnis resultiert, wird die Gesamtbewertung durch dieses Ergebnis bestimmt, auch wenn das Ergebnis eines Endpunktes geringerer Relevanz davon abweicht. Dies setzt jedoch eine gute Begründung voraus, weshalb einem bestimmten Endpunkt eine höhere Relevanz als einem anderen Endpunkt zugemessen wird.</p> <p>In Bezug auf die Fragestellung und die Eckpunkte einer Erprobungsstudie zur Identifizierung bzw. ggf. Charakterisierung von Rezidiven geht der G-BA davon aus, dass der (Gesamt-)Mortalität hier die höchste Relevanz zukommt. Wie in den Tragenden Gründen dargelegt, beruht diese Bewertung darauf, dass ein Mortalitätsvorteil insgesamt für die Nachsorge primär relevant ist und eine Veränderung der gegenwärtigen Nachsorgepraxis im Sinne eines Einschlusses der PET; PET/CT in die Nachsorge auch Mortalitätsvorteile aufweisen müsste. Es ist gegenwärtig, auch aufgrund der in den Tragenden Gründen genannten Studienergebnisse und Sachverhalte unklar, welche weiteren patientenrelevanten Zielgrößen bei einem nicht vorhandenen Mortalitätsvorteil einen patientenrelevanten Nutzen erkennen ließen. Die Verwendung von Surrogat-Endpunkten für die Mortalität wäre hier ggf. ein</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
	<p>3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom</p> <p>4. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom</p> <p>5. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. <i>Ann Oncol</i> 23:2479-2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236</p> <p>6. WMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLL_S3_KRK_14062013.pdf</p> <p>7. Lu YY, Chen JH, Chien CR et al.: Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Colorectal Dis</i> 38:1039-1047, 2013. DOI 10.1007/s00384-013-1659-z</p> <p>8. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM et al.: Improved selection for hepatic surgery of colorectal liver metastases with 18F-FDG-PET: a randomized study. <i>J Nucl Med</i> 50:1036-1041, 2009. DOI: 10.2967/jnumed.109.063040</p> <p>9. Moulton CA, Gu CS, Law CH et al.: Effect of PET Before Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases. <i>A Randomized Clinical Trial. JAMA</i> 311:1863-1869, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.3740</p> <p>10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf</p>	<p>möglicher Weg.</p> <p>Zwar ist gegenwärtig nicht erkennbar, welche anderen patientenrelevanten Endpunkte im Sinne eines primären Therapiezieles neben der Mortalität berücksichtigt werden müssten. Zugleich ist jedoch ebenfalls erkennbar, dass Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität durch unterschiedliche diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen auch im Hinblick auf die Fragestellung der Erprobungs-Richtlinie (ggf. auch different zwischen Intervention und Vergleichsintervention) beeinflusst werden könnten.</p> <p>Dabei kann es sich zum einen um die Strahlenexposition handeln (s. auch die Auswertung der Stellungnahme des SSK), sowie generell um die unerwünschten Wirkungen anderer Diagnostik und Therapie, insbesondere vor dem Hintergrund einer ggf. durch die Intervention (PET/CT) früher möglichen Identifikation von Rezidiven. Eine solche kann erwartbar zu einem früheren Therapiebeginn (z. B. eine Chemotherapie) führen, der z. B. wiederum mit Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sein kann. Insofern das primäre Therapieziel durch einen solchen früheren Beginn nicht erreicht würde, ist dies entsprechend zu berücksichtigen. In diesem Sinne wird die Anregung des Stellungnehmenden im Hinblick auf weitere ggf. patientenrelevante Zielgrößen aufgegriffen und der § 3 der Erprobungs-Richtlinie entsprechend verändert.</p> <p>Betreffend der genannten Morbiditäts-Zielgrößen ist sowohl generell als auch bezogen auf das Auftreten bzw. die Zeit bis zum Auftreten (weiterer) Rezidive sorgfältig zu klären, inwiefern diese als patientenrelevant zu charakterisieren sind. Insofern diese mit Hilfe spezifischer Ergebnisse klinischer Untersuchungen, Bildgebung oder anderer Diagnostik definiert werden, ist eine Patientenrelevanz nicht notwendig gegeben. Insofern diese mit Symptomen verbunden sind, die der Patient wahrnimmt kann die Patientenrelevanz ggf. zielgenauer durch die Erhebung der Einschränkungen, die der Patient oder die Patientin erfährt, ermittelt werden.</p> <p>Auch ist einer möglichen Unklarheit im Hinblick auf die Verwendung von Zielgrößen wie dem Auftreten bzw. der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven zu begegnen: Es ist jeweils klarzustellen ob für diese jeweils als Surrogatparameter für andere Zielgrößen (insbesondere die Mortalität) oder <i>sui generis</i> Patientenrelevanz beansprucht werden kann.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen bereits formuliert, impliziert das vorgesagte</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
		<p>nicht, dass nicht auch weitere (explorative) Zielgrößen in der Studie erhoben werden können.</p> <p>Die Erhebung der für die Nutzenbewertung durch den G-BA relevanten Endpunkte ist jedoch auf das notwendige Maß zu beschränken. Insbesondere ist zu prüfen, ob die neben der Mortalität patientenrelevanten Zielgrößen nicht in einem Gesamtmaß integriert werden können, was eine Studie mit zwei primären Patientenrelevanten Zielgrößen ermöglichte, mit deren Hilfe eine Fallzahlplanung im Hinblick auf die notwendige Abgrenzung der Ergebnisse von Zufallseinflüssen zu basieren wäre.</p>	
<p>DGK</p>	<p>Aus der persönlichen, doch recht umfangreichen Erfahrung mit Patienten sowohl eines Lokalrezidivs wie auch Fernmetastasen kolorektaler Karzinome könnten die nachfolgend genannten Kriterien geeignet sein, dass die davon betroffenen Patienten von einem PET-CT profitieren. Diese nachfolgend genannten Kriterien sind nach meiner Einschätzung in allen bisher vorliegenden Studien nicht stringent berücksichtigt worden und könnten bei der angedachten Erprobungsstudie angewandt werden.</p> <p>Diese Kriterien wären folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CEA-Anstieg ohne Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. Fernmetastasen nach Durchführung eines qualitativ aussagefähigen Computertomogrammes bzw. Kernspintomogrammes, - Nach Durchführung eines qualitativ verwertbaren Computertomogrammes oder Kernspintomogrammes als im Gesunden resektabel erscheinender Fernmetastasen bzw. eines Lokalrezidivs mit jedoch deutlich erhöhtem Rezidivrisiko. Dies sind in Einzelnen folgende Konstellationen: <ul style="list-style-type: none"> • Befall von zwei Organen oder mehr, • mehr als 5 Metastasen der Leber, • aufgrund der Ausdehnung erforderliches 	<p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass die nachfolgend genannten Kriterien in Bezug auf die präoperative Diagnostik in der dort genannten Form, sofern im Einzelnen bekannt und beurteilbar, nicht in allen Studien angewandt wurden.</p> <p>Die Abklärung eines CEA-Anstiegs ohne Nachweis eines Rezidivs mit Hilfe bisheriger Diagnostik stellt eine mögliche Indikation für den Einsatz der PET; PET/CT dar, allerdings auch nicht auf einem CEA-Anstieg beruhende Rezidivverdachtsmomente ebenfalls berücksichtigt werden sollten. Insofern der Stellungnehmer weitere Kriterien nennt, die ggf. von Studienteilnehmern im Rahmen einer Studie zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik erfüllt werden sollten, so ist nicht erkennbar, weshalb hier eine solche Einschränkung vorgenommen werden sollte. Die genannten Aspekte können jedoch im Rahmen der Konzeption einer Erprobungsstudie diskutiert werden.</p> <p>Eine spezifische Einschränkung der Patientengruppen, die zur Studienteilnahme in Frage kommen, bedarf insbesondere einer besonderen Begründung, als dass davon auszugehen sein wird, dass nur für Patientinnen und Patienten die auch die in der Studien verwendeten Charakteristika aufweisen ggf. durch die Erprobungsstudie ein Nutzenbeleg erbracht werden kann</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusentwurf (BE)
	<p>Ausmaß der Organresektion an die Grenze der Funktionsfähigkeit des Restorganes heranreichend (insbesondere bei Lebermetastasen),</p> <ul style="list-style-type: none"> • RO-Resektion mit sehr ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen (Multiviszeralresektion mit erhöhtem postoperativem Letalitätsrisiko, z. B. wie Beckeneviszeration evtl. mit Sehnenresektion oder immer Beckenringresektion sehr verstümmelnden Operationen wie Hemipelvektomie; wobei derartige Fälle eher sehr selten sind) nicht sicher möglich. 		
DGN	<p>Grundsätzlich unterstützt die DGN die Position der DKG/PatV, möglichst randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) als Studiendesign zu wählen (konform mit Verfahrensordnung des G-BA). Aus fachlicher Sicht besteht keine zwingende Notwendigkeit, ausschließlich RCTs als zulässiges Studiendesign festzulegen, wie das von GKV-SV/KBV gefordert wird. Bekanntermaßen stuft die Verfahrensordnung des G-BA bei diagnostischen Verfahren (im Gegensatz zur Nutzenbewertung bei Therapiemethoden) auch "andere Interventionsstudien" in die höchstwertige Evidenzstufe ein, also nicht nur RCTs. Es ist also kein Grund ersichtlich, hier eine unnötige Einschränkung festzulegen. Die Ausgestaltung des Studiendesigns kann zunächst den wissenschaftlichen Studieninstitutionen überlassen werden, die sich auf die Ausschreibung der Erprobungsstudie bewerben und dann prüfen werden, ob damit der Nutzenbeleg möglich ist.</p>	<p>Die Bestimmung des Studiendesigns als eines der Studieneckpunkte ist Aufgabe des G-BA bei der Formulierung der Erprobungs-Richtlinie. Eine Prüfung mit welchen Studiendesigns ein Nutzenbeleg möglich ist, erfolgt ebenfalls durch den G-BA. Die Festlegung auf eine randomisierte, kontrollierte Studie ist in Bezug auf die Erprobungsstudie notwendig, wie in den Tragenden Gründen ausführlich dargelegt.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Die Beschlusentwürfe von DKG/PatV einerseits und GKV-SV/KBV andererseits unterscheiden sich</p>	<p>In Bezug auf die Fragestellung und die Eckpunkte einer Erprobungsstudie zur Identifizierung bzw. ggf. Charakterisierung von Rezidiven geht der G-BA</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusentwurf (BE)
	<p>hinsichtlich der Vorgaben für primäre und sekundäre Endpunkte. Für beide Fragestellungen der zu konzipierenden Erprobungsstudien sind patientenrelevante Endpunkte gefordert. Die Fokussierung auf Mortalität ist wenig zielführend. Wenn tatsächlich patientenrelevante Endpunkte verwendet werden sollen, sind unseres Erachtens Nicht-Unterlegenheits-Studien bezüglich der Mortalität sinnvoll, bei denen auf Vorteile der Morbidität bzw. Lebensqualität geprüft wird. Detaillierte Vorschläge für die Ausgestaltung sollte der G-BA der fachlichen Kompetenz der sich bewerbenden wissenschaftlichen Institutionen überlassen.</p>	<p>davon aus, dass der (Gesamt-)Mortalität hier die höchste Relevanz zukommt. Wie in den Tragenden Gründen dargelegt, beruht diese Bewertung darauf, dass ein Mortalitätsvorteil insgesamt für die Nachsorge primär relevant ist und eine Veränderung der gegenwärtigen Nachsorgepraxis im Sinne eines Einschlusses der PET; PET/CT in die Nachsorge auch Mortalitätsvorteile aufweisen sollte. Es ist gegenwärtig, auch aufgrund der in den Tragenden Gründen genannten Studienergebnisse und Sachverhalte unklar, welche weiteren patientenrelevanten Zielgrößen bei einem nicht vorhandenen Mortalitätsvorteil einen patientenrelevanten Nutzen erkennen ließen. Die Verwendung von Surrogat-Endpunkten für die Mortalität wäre hier ggf. ein möglicher Weg und zudem sind Auswirkungen von weiterer Therapie und Diagnostik zu berücksichtigen (s. a. Auswertung der Stellungnahme der DGHO)</p>	<p>ergab sich eine Änderung in § 3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>
	<p>Aktuell wurden die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zu der adressierten Fragestellung publiziert: Moulton C, Gu C, Law CH, et al. Effect of PET Belare Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(18):1863-1869. doi:10.1001/jama.2014.3740.</p> <p>In Ihren Tragenden Gründen wurde die Existenz dieser Studie berichtet, allerdings stand die Publikation der Ergebnisse aus, was aktuell erfolgt ist. Bevor der G-BA eine eigene Studie im Rahmen der Erprobungsregelung initiiert, sollten die Erkenntnisse aus dieser Publikation in die Nutzenbewertung einfließen. Insbesondere ist zu überprüfen, ob weiterhin die Notwendigkeit einer Erprobungsregelung besteht.</p>	<p>Die aktuell publizierte Studie (Moulton et al.) ist vom G-BA ausgewertet worden, bezieht sich aber nicht auf die Fragestellung der Rezidiverkennung und ggf. Charakterisierung und ist insofern für den vorliegenden Richtlinienentwurf nicht relevant.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Es gibt Fragestellungen zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom, für die die Literatur deutlichere Hinweise auf Überlebensvorteile zeigt als bei den</p>	<p>Es ist nicht erkennbar, inwiefern in der Literatur gezeigt sein sollte, dass mehrere Fragestellungen zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom existieren, für die deutlichere Hinweise auf Überlebensvorteile vorlägen als in Fragestellungen, in denen der G-BA ein Potenzial im Hinblick auf die Erprobung sieht</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusssentwurf (BE)
	<p>Indikationen, die der G-BA in diesem Zusammenhang vorschlägt. Das betrifft beispielsweise die Rezidivdiagnostik nach lokal-ablativer Therapie von Lebermetastasen. Der Einsatz der PET/CT-Diagnostik in der Nachsorge zeigte in einer (wenn auch retrospektiven) Studie einen deutlichen Überlebensvorteil (Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, Siperstein A, Berber E. The Utility of PET/CT in the Management of Patients With Colorectal Liver Metastases Undergoing Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation. Ann Surg Oncol 2012;19(3):850-5). Sahin et al. berichten, dass mit der PET/CT in der Rezidiverkennung bei Patienten nach Lokalthherapie von Lebermetastasen ein längeres medianes Überleben als bei Patienten ohne PET/CT zu beobachten ist (46 versus 28 Monate in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse, log rank P = .0204, Wilcoxon P = .0002). Dieser Indikationsbereich ist für eine Erprobungsstudie gut geeignet. Vielen Dank für die Berücksichtigung unserer Stellungnahme zu den Beschlusssentwürfen zu den o.g. Erprobungs-Richtlinien (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom - Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung sowie zu den Änderungen der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung und vertragsärztliche Versorgung.</p>	<p>– auch insofern der Stellungnehmende diese weder (in der behaupteten Mehrzahl) benennt, noch auf die entsprechende Literatur verweist. Die vom Stellungnehmenden angegebene Literatur (Sahin et al.) erscheint, obschon als beispielhaft ausgewiesen, willkürlich ausgewählt – obschon vermutet werden kann, dass der Stellungnehmende insbesondere in Bezug auf die in Sahin et al. berichtete Studie davon ausgeht, deren Ergebnisse seien insbesondere geeignet, einen Hinweis auf Überlebensvorteile bei Anwendung der PET/CT zu geben.</p> <p>Dieser Bewertung kann jedoch nicht zugestimmt werden. Sahin et al. berichten über eine Fallsammlung von 376 Patientinnen und Patienten, deren Lebermetastasen in einem Zeitraum von 14 Jahren (1997 bis 2011) in einer US-Klinik mit Radiofrequenzablation (RFA) behandelt wurden. Eine Teilgruppe (36%) dieser Patientinnen und Patienten erhielten PET oder PET/CT-Untersuchungen vor der RFA, eine weitere Teilgruppe (28%) nach der RFA. Die vom Stellungnehmenden berichteten Ergebnisse zum Überleben beziehen sich auf die in der Studie berichteten, Analysen zum Überleben bei Patienten, die eine PET oder PET/CT nach Durchführung der RFA erhalten hatten. In der univariate Analyse ergaben sich hier zwar die vom Stellungnehmer berichteten Ergebnisse, wurde jedoch in einer multivariaten Analyse für die CEA-Entwicklung, die Anzahl und Größe der Lebertumore kontrolliert, so hatte die Durchführung der PET bzw. PET/CT keine signifikante Auswirkung auf das Überleben mehr. In einer Studie mit den vom Stellungnehmenden bereits eingeräumten methodischen Schwächen, sowie weiteren, von den Autoren dargelegten oder in der Publikation ersichtlichen (so ist z. B. unklar, wie die Indikationsstellung zur PET bzw. PET/CT erfolgte und es handelt sich um Daten, die über einen sehr langen Zeitraum gesammelt wurden) ist eine solche multivariate Analyse zumindest notwendig, um überhaupt einen gewissen Anhaltspunkt auf den möglichen Einfluss einzelner Faktoren zu gewinnen. Die Ergebnisse zeigen, dass dies nicht gelungen ist.</p> <p>Im Übrigen ist anzumerken, dass die Publikation von Sahin et al. bereits im IQWiG-Abschlussbericht (Abschnitt 6.2.2, S. 127) im Hinblick auf ihre Eignung bewertet und ausgeschlossen wurde.</p> <p>Im Ergebnis ist daher zu konstatieren, dass aus den angegebenen Daten bzw. aus der Veröffentlichung von Sahin et al. kein Potenzial der PET bzw. PET/CT im Zusammenhang mit der Therapiesteuerung zur RFA oder der</p>	<p>wendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusentwurf (BE)
		<p>Rezidiverkennung nach RFA erkennbar ist. Insofern es zumindest nicht unplausibel ist anzunehmen, dass der Stellungnehmende annimmt, zur Untermauerung seiner Aussage in Bezug auf weitere Fragestellungen für die die PET;PET/CT im Rahmen des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms geeignet sein könnte mit der Nennung der Publikation von Sahin et al. ein überzeugendes Beispiel vorgelegt zu haben, sieht sich der G-BA in seiner Auffassung bestätigt, dass sich das Potenzial der PET;PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom primär auf die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik und zusätzlich ggf. auf die Abklärung von mit Hilfe anderer diagnostischer Methoden nicht erkennbarer Rezidive beschränkt.</p>	
<p>Dt. Krebsgesellschaft</p>	<p>Der Ansatz, Tumore über ihren Stoffwechsel (oder andere typischen Merkmale) zu charakterisieren, ist Stand Wissenschaft und Technik und hat Eingang in das Anforderungsprofil von onkologischen Tumorzentren gefunden. Voraussetzung für eine nuklearmedizinische Einrichtung innerhalb eines Tumorzentrums ist die Verfügbarkeit von basalen Techniken z. B. zur Skelettszintigraphie und FDG-PET/CT-Tumordiagnostik, eine zeitnahe Durchführung und Befundmitteilung sowie eine Präsentation innerhalb von interdisziplinären Tumorboards auf Facharztniveau (http://www.onkozert.de/onkologische_zentren.htm, Seite 32f, letzter Zugriff 08.05.2014). Eine Evaluation der PET/CT-Technik unter den Randbedingungen, dass sie zwar Potential habe, ihren wahrhaften Nutzen jedoch erst noch beweisen soll, ignoriert den Sachstand und vorenthält Krebspatienten einen wesentliches Diagnostikum, was nicht mit dem nationalen Krebsplan („Ziel 5 – Qualitätssicherung, Zertifizierung onkologischer Behandlungseinrichtungen“; http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-5-qualitaetssicherung-zertifizierung-onkologischer-behandlungseinrichtungen.html, letzter Zugriff</p>	<p>Zweifellos ist die Durchführung der PET/CT im Bereich der Tumordiagnostik bereits weit verbreitet, wie vom Stellungnehmenden dargelegt. Daraus lässt sich jedoch nicht schlussfolgern, dass der Nutzen dieser Anwendungen der PET/CT für wesentliche Indikationen belegt sei. Leider zeigen schon die umfassenden und detaillierten Nutzenbewertungen des IQWiG hinlänglich, dass dies auch faktisch nicht der Fall ist. Zudem liegen tendenziell widersprüchliche Ergebnisse zweier randomisierter Studien zu der Fragestellung des Nutzens der PET/CT zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik vor. Dies, sowie weitere Faktoren, die Unsicherheit über den Nutzen der PET; PET/CT vermitteln, sind in den Tragenden Gründen diskutiert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hatte der G-BA, zunächst für Fragestellungen zum Einsatz der PET/CT beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom zu prüfen, ob ein hinreichendes Potenzial vorliegt und dies u. a. für die Fragestellung einer präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bejaht.</p> <p>Es ist in keiner Weise erkennbar inwiefern die Vorgehensweise des G-BA zur Erprobung der PET; PET/CT im Widerspruch zu den Zielen des Nationalen Krebsplanes (Ziel 5 zur Qualitätssicherung und Zertifizierung) stehen sollte. Vielmehr geht der G-BA davon aus, wesentliche Voraussetzungen für eine hohe Versorgungsqualität im vorliegenden Zusammenhang dadurch zu schaffen, dass geklärt werden kann welchen Beitrag die PET; PET/CT im Rahmen der Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms tatsächlich leisten kann.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusssentwurf (BE)
	<p>08.05.2014) vereinbar ist. Daher spricht sich die Deutsche Krebsgesellschaft – vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie – gegen die vorliegenden Beschlussvorlagen zu den o.g. Erprobungs-Richtlinien (Erp-RL) gemäß 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung und somit gegen die beiden Vorschläge zum Studiendesign aus.</p>		
Philips	<p>Zu einer geplanten Erprobungsstudie möchten wir uns zudem auch dem Statement des DRG-Vertreters anschließen, dass die Überlebensrate als Evidenz-Kriterium für diagnostische Verfahren nicht geeignet ist und dieser Punkt beim Studiendesign unbedingt berücksichtigt werden muss.</p> <p>Zu den geschätzten Kosten und den damit verbundenen unmittelbaren Folgen der Kostenbeteiligung der Industrie, sollten diese auch an den zu erwartenden Erträgen der Industrie gemessen werden. Das nach wie vor ungelöste „Trittbrettfahrer“-Problem stellt zudem für eine Kostenübernahme unverändert ein Problem dar.</p> <p>Ergänzend dazu möchten wir noch festhalten, dass wir nicht daran interessiert sind das Verfahren in diesem Stadium aufzuhalten. Die zu erwartenden Kosten, die in den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren obiger Methode (Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung) beziffert werden, jedoch wohl über die Leistungsfähigkeit der Hersteller hinausgehen werden. Dies bedeutet, ohne Möglichkeit das Studiendesign mit zu entwickeln sehen wir ein nicht kalkulierbares Kostenrisiko.</p>	<p>(s. Auswertung der Stellungnahme der DRG)</p> <p>Das Verfahren zur Kostenübernahme wird im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA gestaltet, welche wiederum die gesetzlichen Vorgaben hierzu umsetzt und auf erwartete Erträge keinen Bezug nimmt.</p> <p>Aufgrund und in Kenntnis der genannten Vorgaben sowie einer Schätzung des Spannwertes zu erwartender Kosten und den Regelungen zur Kostenaufteilung hat sich der Stellungnehmende grundsätzlich zur Kostenübernahme bereit erklärt, was seitens des G-BA begrüßt wird.</p> <p>In Bezug auf die vom Stellungnehmenden angesprochene „Trittbrettfahrer“-Problematik ist zu hoffen, dass Hersteller und andere betroffene Unternehmen im gemeinsamen Interesse auch gemeinsam bzw. gleichsinnig handeln, um damit zugleich auch ggf. wahrgenommene Probleme in Bezug auf die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit zu lösen.</p> <p>Unklar bleibt gegenwärtig, inwiefern bzw. bei welcher Höhe eines Beitrages zu den Kosten der Stellungnehmende die Grenzen seiner wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit erreicht, bzw. ab wann der diese überschritten sieht, zumal weder die zu erwartenden Kosten insgesamt noch der auf den Stellungnehmende entfallende Anteil gegenwärtig bestimmt werden können. Es ist auch unklar, inwiefern der Stellungnehmende hier für eine Gesamtheit von Herstellern spricht.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Unabhängig davon, ob der Stellungnehmende mit seiner Bezugnahme auf das Studiendesign explizit diese oder ggf. auch andere Eckpunkte der Erprobungsstudie adressieren wollte, ist anzumerken, dass diese durch den G-BA festgelegt werden. Über eine weitere Einbeziehung des Stellungnehmenden wird der G-BA noch entscheiden. Insbesondere ist jedoch unklar, inwiefern ein nicht-kalkulierbares Kostenrisiko von der Beteiligung des Stellungnehmenden hierbei abhängen soll, insofern Eckpunkte der Erprobungsstudie aus Sicht des G-BA nicht von einzelwirtschaftlichen Opportunitäts Gesichtspunkten abhängig gemacht werden können.</p> <p>Es ist allerdings in der Tat schwer nachvollziehbar, dass die gesetzlichen Rahmenbedingungen es z. B. nicht zulassen, Hersteller zur Finanzierung von Studien zu verpflichten, die die Bereitschaft hierzu nicht erklären und damit möglicherweise zu Nutznießern von Studienergebnissen werden, zu deren Zustandekommen sie nicht durch eine Kostenbeteiligung beigetragen haben.</p>	
Siemens	<p>Nichtsdestotrotz möchten wir jedoch aus globaler Sicht das gewählte Studiendesign, und hier insbesondere die gewählten Endpunkte nochmals zur Diskussion stellen. Hierbei möchten wir beispielsweise auf das vom G-BA verteilte Wortprotokoll zur Expertenanhörung am 15. August 2013 verweisen. Hr. Prof. Dr. med. Gerald Antoch/Düsseldorf empfiehlt, nicht das Gesamtüberleben oder das Überleben einzelner Patienten als Endpunkt zur Bewertung eines Diagnoseverfahrens heranzuziehen. Nach unseren Recherchen wurde in nahezu allen Industrienationen eine signifikante Therapieänderung als Endpunkt definiert. Dies führte in den wichtigsten Industriestaaten zu einer zeitnahen Erstattung der PET/CT bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.</p> <p>Des Weiteren empfehlen wir, eine Erprobung ausschließlich auf die Methode PET/CT zu beschränken, da PET-Geräte ohne CT-Komponente nach unseren Recherchen seit dem Jahr 2003 nicht</p>	<p>Grundsätzlich kann eine Therapieänderung durch die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens alleine kein hinreichendes Kriterium für den Nutzen dieses Verfahrens darstellen, solange nicht belegt ist und somit sicher davon ausgegangen werden kann, dass die Änderungen auch einen Nutzen für den Patienten als Verbesserung in patientenrelevanten Zielgrößen bewirken. Naturgemäß kann hier auch die Mortalität eine wichtige Zielgröße sein. Die ist in den Tragenden Gründen auch dargestellt. Die Meinungen und Beiträge von Expertinnen und Experten stellen einen oftmals wertvollen Beitrag dar, sind aber naturgemäß nicht präjudizierend für Beschlüsse des G-BA.</p> <p>Unklar bleibt, welche Nationen, Akteure, Studien, Ergebnisse, Entscheidungen zu Leistungskatalogumfängen und Vergütungsbedingungen der Stellungnehmende impliziert. Zudem ist auch der Einfluss der PET/CT in der Fragestellung der Ausbreitungsdiagnostik auf vom Stellungnehmer benannte signifikante Therapieentscheidungen keineswegs belegt, wie eine aktuell publizierte Studie (Moulton et al.) noch einmal unterstreicht.</p> <p>Es ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass auch in Deutschland die PET bzw. PET/CT seit geraumer Zeit in hoher Zahl und von einer erheblichen Anzahl von Zentren durchgeführt wird.</p> <p>Die Beschränkung auf eine Durchführung der PET/CT mittels Kombinationsgeräten ist bereits in der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusssentwurf (BE)
	mehr vermarktet werden. Auch die Siemens AG hat im Jahr 2003 die Produktion dieser Systeme mangels Nachfrage eingestellt. In o. g. Expertenanhörung vom 15. August 2013 wies auch Hr. Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer/München auf diesen Sachverhalt hin.		
	Des Weiteren empfehlen wir, im Rahmen der Kostenbeteiligung auch eine faire Regelung hinsichtlich möglicher, 'Trittbrettfahrer' zu finden, um die Motivation der Beteiligung aller am Verfahren Beteiligten auf einem höchstmöglichen Niveau zu halten.	Das Verfahren zur Kostenübernahme wird im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA gestaltet, welche wiederum die gesetzlichen Vorgaben hierzu umsetzt und auf erwartete Erträge keinen Bezug nimmt. Aufgrund und in Kenntnis der genannten Vorgaben sowie einer Schätzung des Spanneinwohls zu erwartender Kosten und den Regelungen zur Kostenaufteilung hat sich der Stellungnehmende grundsätzlich zur Kostenübernahme bereit erklärt, was seitens des G-BA begrüßt wird.	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
ZVEI	Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Studienkosten gemessen an dem zu erwartenden Markt über die Leistungsfähigkeit der Unternehmen hinausgehen. Insgesamt ist deshalb zu wünschen, dass sich die Kostenbeteiligung der Hersteller auch an den wirtschaftlichen Möglichkeiten der Hersteller im Rahmen der jeweiligen Methode orientiert. Wir weisen auch noch einmal darauf hin, dass die ungelöste Problematik der „Trittbrettfahrer“ für das einzelne Unternehmen eine große Hürde bei der Entscheidung für eine Kostenbeteiligung darstellt. Eine Beteiligung an den Kosten der Studiauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben. Gleiches gilt für die Nutzung von Medizinprodukten, die von solchen Unternehmen hergestellt werden, im Rahmen der Erprobung selber.	Es kann nicht nachvollzogen werden, auf welcher Grundlage die Aussage getroffen wird, die Leistungsfähigkeit der Unternehmen an dem zu erwartenden Markt würde wahrscheinlich überschritten. Das Verfahren zur Kostenübernahme wird im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA gestaltet, welche wiederum die gesetzlichen Vorgaben hierzu umsetzt.	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.
	Gerade bei der Methode PET/CT ist nach unserer Meinung auch zu beachten, dass die Überlebensrate der Patienten im Falle von diagnostischen Me-	Dem Stellungnehmer ist insofern zuzustimmen, als von der Abfolge der Anwendung unterschiedlichen diagnostischer und therapeutischer Verfahren insgesamt ein Einfluss auf die patientenrelevanten Ergebnisse ausgeht und ausgehen soll. Um die Effekte einer spezifischen Methode bzw. Intervention	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Not-

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
	<p>thoden als Evidenz-Kriterium nicht oder nur bedingt tauglich ist. Das medizinische Ergebnis für den einzelnen Patienten hängt nicht alleine von der diagnostischen Methode ab. Im Behandlungsprozess spielt eine Reihe von weiteren Faktoren eine Rolle, die in einer Studie zur diagnostischen Methode nur unzureichend abgebildet werden können. Auf diesen Punkt haben zum Beispiel die Vertreter der Deutschen Röntgengesellschaft in der Anhörung zur Verfahrensordnung hingewiesen. Dieser Punkt sollte deshalb beim Studiendesign unbedingt berücksichtigt werden.</p>	<p>ermitteln zu können, ist eine Standardisierung anderer therapeutischer und diagnostischer Verfahren im Rahmen der Erprobungsstudien notwendig. Dies ist in der Erprobungs-Richtlinie auch bereits berücksichtigt.</p> <p>Es ist jedoch anzumerken, dass diese Problematik auch für andere patientenrelevante Zielgrößen als die vom Stellungnehmenden benannte Überlebensrate zutrifft und auch für Studien zu therapeutischen Methoden Gültigkeit besitzen kann.</p>	<p>wendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
SSK	<p>Die Strahlenschutzkommission lehnt beide Beschlussvorlagen der GKV-SV/KBV und der DKG/PatV ab. Bei den benannten Indikationen bei kolorektalen Karzinomen sind aus der Sicht der SSK bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die 18F-Fluordesoxyglucose (FDG)-PET(/CT) für die Anwendung gegeben.</p> <p>Im Hinblick auf die zweite Erprobungs-Richtlinie ist bei der Variante 3.4.1 darauf hinzuweisen, dass Endpunkte und Fragestellungen an die tatsächlichen klinischen Szenarien angelehnt sein sollten. Ein CEA-Anstieg (Carcinoembryonales Antigen) bei inkonklusiver Bildgebung ist in der klinischen Realität ein Indikator für einen Rezidivverdacht. Daher ist eine Beschränkung auf eine RCT mit der Mortalität als alleinigem Endpunkt schwer durchführbar.</p>	<p>In Übereinstimmung mit dem Stellungnehmenden geht auch der G-BA davon aus, dass rechtfertigende Indikationen bei kolorektalem Karzinom für die PET/CT gestellt werden können, da andernfalls schon die Rechtmäßigkeit der Anwendung der PET/CT generell in Frage stünde. Dies impliziert jedoch nicht, dass für die PET/CT ein Nutzenbeleg vorliegt, sodass dies mit Hilfe einer geplanten Erprobungsstudie überprüft werden soll.</p> <p>Die Festlegung auf eine randomisierte, kontrollierte Studie ist in Bezug auf die Erprobungsstudie notwendig, wie in den Tragenden Gründen ausführlich dargelegt. Der G-BA geht davon aus, dass die Durchführung einer solchen Studie auch unter dem Aspekt der Gewinnung von Studienteilnehmern möglich ist. Naturgemäß kann dies nicht mit Sicherheit vorhergesehen werden.</p> <p>Dem Stellungnehmenden ist darin zuzustimmen, dass die CEA-Erhöhung in der klinischen Praxis als Rezidivverdacht gewertet wird. Insofern basiert ja auch die Erprobungsstudie auf (u. a.) diesem Verdachtsmoment. Es ist allerdings nicht erkennbar, inwiefern dies einen Einfluss auf Zielgrößen oder Studiendesigns haben könnte, die im Hinblick auf den Nutznachweis zur Anwendung der Intervention bei Aufklärung und ggf. weiterer Charakterisierung dieses Rezidivverdachts zu Einsatz kommen sollen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>
	<p>Die in der Erprobungs-Richtlinie zitierten Leitlinien (S3-Leitlinie und NCCN-Guidelines) besagen, dass die PET(/CT) zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden kann. Dies bedeutet</p>	<p>Der Stellungnehmende weist richtig darauf hin, dass eine weitergehende Diagnostik dann nicht erforderlich ist, wenn eine Therapie bereits aufgrund vorliegender Ergebnisse notwendig ist und die Diagnostik hier zu keiner abweichenden Bewertung führen kann.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
	<p>eine individuelle Prüfung, ob bereits genügend Sicherheit zur Entscheidungsfindung vorliegt (z. B. sind bereits Metastasen bekannt, die eine systemische Therapie ohnehin erforderlich machen) oder ob man die Information der PET(/CT) braucht. Keineswegs ist darunter zu verstehen, dass die PET(/CT) in jedem Fall eine fakultative Untersuchung ist. Das bedeutet, dass im Falle einer einfachen Randomisierung Patienten ein für sie vorteilhaftes Verfahren vorenthalten wird. Dies ist ethisch bedenklich und kann zu Rekrutierungsproblemen in dem Studienarm ohne Einsatz der PET(/CT) führen. Bei einer bereits breiten klinischen Anwendung darf die Durchführbarkeit der Studie bezweifelt werden. Die Verwendung von primär therapeutischen Endpunkten führt in Abhängigkeit vom Erfolg der Therapie möglicherweise zu einem nicht adäquaten Erkenntnisgewinn hinsichtlich des diagnostischen Potentials der Methode.</p>	<p>Ob die PET; PET/CT für Patienten im Rahmen der Fragestellung zur Rezidiverkennung und ggf. -charakterisierung, für die der G-BA ein Potenzial der Methode feststellt vorteilhaft ist, soll durch die Erprobungsstudie ermittelt werden und kann demgemäß nicht als gegeben angenommen werden.</p> <p>Der Stellungnehmende weist richtig darauf hin, dass häufig davon ausgegangen wird, eine bereits breite klinische Anwendung verhinderte die Durchführung weiterer Studien. Diese Einschätzung basiert jedoch wiederum lediglich auf der Beobachtung von bisweilen typischen Einstellungen, nicht auf eine notwendiger Weise bestehenden Barriere. Mit der Initiative des G-BA im Hinblick auf die Erprobung der PET; PET/CT wird vielmehr der Blick auf eine zumindest sehr gravierende, andere Problematik gelenkt: Den bereits breiten und seit Jahren stattfindenden Einsatz einer Methode, ohne dass deren Nutzen bisher belegt werden konnte. – Ein Sachverhalt der im Übrigen auch im aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates (2014) „Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche“ zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in Bezug auf die Anwendung von Medizinprodukten und Methoden, die (maßgeblich) auf Medizinprodukten beruhen, als problematisch charakterisiert wird.</p> <p>Durch die sowohl in der S3- als auch in der NCCN-Leitlinie wiedergegebenen Diskussion wird zudem sehr deutlich, dass maßgebliche Fachkreise die Frage des Nutzens der PET; PET/CT bei rezidivierenden kolorektalen Karzinom für offen halten und somit eine Randomisierung aus Sicht des G-BA auch aus diesem Gesichtspunkt heraus gegenwärtig nicht bedenklich, sondern gefordert erscheint. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund ist auch zu erwarten, dass sich die durch den Stellungnehmer zitierte Einschätzung als nachhaltig veränderbar erweist.</p> <p>Ein adäquater diagnostischer Erkenntnisgewinn liegt grundsätzlich nur dann vor, wenn eine Therapieänderung durch die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens auch einen Nutzen für den Patienten als Verbesserung in patientenrelevanten Zielgrößen bewirkt.</p>	
	<p>Im Hinblick auf eine künftige Minimierung der Strahlenexposition sollte die Diagnostik im Referenz-Arm mit einer kontrastmittelgestützten CT er-</p>	<p>Zweifelloos ist eine Reduktion der Strahlenbelastung ein relevantes Ziel, das jedoch im Kontext anderer Ziele bzw. patientenrelevanter Ergebnisse in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gesehen werden muss (s. auch die Auswertung der Stellungnahme der DGHO).</p>	<p>Aufgrund der vorge-tragenen Argumente ergab sich eine Ände-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlusentwurf (BE)
	<p>folgen. Weiterhin ist darauf zu achten, dass innerhalb des Protokolls eine Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur für die PET immer miterfasst wird, um Aussagen darüber treffen zu können, inwieweit eine diagnostische CT mit Kontrastmittel ersetzt werden kann. Der Patientennutzen wäre eine niedrigere Strahlenexposition und niedrigere Nebenwirkungsraten wegen des Wegfalls der Kontrastmittellrisiken insbesondere bei schlechter Nierenfunktion selbst bei klinisch identischem Outcome (Non-Inferiority Design).</p>	<p>Die Anregung des Stellungnehmenden wird durch eine Veränderung im § 3 der Richtlinie Rechnung getragen.</p>	<p>rung in § 3 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>
	<p>Bei allen Studien sollten Untersuchungsprotokolle eingesetzt werden, die aktuell schon eine möglichst geringe Strahlenexposition des Patienten bei der CT (Röhrenstrommodulation, Verhindern von Overranging, möglichst niedrige Röhrenspannung, dosisreduzierte Untersuchungsprotokolle für iterative Rekonstruktion) und bei der PET (3D-Akquisition, Time-of-Flight-Akquisition, iterative Rekonstruktion mit Resolution Enhancement) ermöglichen. Alle benannten Techniken können die Strahlendosis für die Patienten erheblich reduzieren.</p>	<p>Insofern die genannten Aspekte über die insbesondere aus Strahlenschutzgesichtspunkten hinaus bereits zwingend zu fordernden Merkmale hinausgehen, können diese im Rahmen der Studienprotokollerstellung berücksichtigt werden. Dem wird durch eine Ergänzung in § 5 des Richtlinienentwurfes Rechnung getragen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich eine Änderung in § 5 der Richtlinienentwurfes (s. unten).</p>
	<p>Nach den vorgeschlagenen Erprobungsstudien soll die PET(/CT) mit Referenzverfahren verglichen werden, sei es mit der diagnostischen CT oder der Summe der konventionellen Diagnostik, welche hinsichtlich der patientenbezogenen Endpunkte (Lebensqualität, Mortalität/Überleben, Einsparung von überflüssiger Therapie) selbst nicht validiert sind. Weiterhin unterliegen diese Verfahren selbst ständiger Veränderung, so dass die Gültigkeit der Aussagen am Ende der Studie und die resultierende Wissensgenerierung durch die Studie durchaus bezweifelt werden kann.</p>	<p>In Bezug auf die angemessene Vergleichstherapie war davon auszugehen, dass sowohl die heute üblichen Vorgehensweisen, die Mehrzahl der diagnostischen Studien und auch die vorliegenden randomisierten Studien zunächst von einer Diagnostik ausgegangen waren, die die CT als wesentliche Methode umfasst. Daher wurde die CT als Vergleichsintervention in die Erprobungs-Richtlinie aufgenommen. Es bleibt unklar, ob der Stellungnehmer mit dem Hinweis auf die fehlende Validierung „selbst“ dieser Vorgehensweise auf die ebenfalls fehlende Validierung einer Vorgehensweise unter Einschluss von PET; PET/CT hinweisen möchte, und/oder den Verzicht auch auf eine konventionelle Diagnostik generell auf der Grundlage unklarer Validität für angemessen erachtet. Diese Unklarheit besteht insbesondere vor dem Hintergrund der Aussage des Stel-</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Begründung / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwurf (BE)
		<p>lungnehmers, dass bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die PET; PET/CT für die Anwendung gegeben sei. In Bezug auf die behauptete, fehlende Validierung konventioneller Diagnostik ist anzumerken, dass die Erprobungsstudien so konzipiert sind, dass eine Bewertung der konventionellen Diagnostik insofern implizit erfolgen kann, als dass entweder diese oder eine Vorgehensweise mit Einschluss von PET; PET/CT sich als überlegen erweisen kann.</p> <p>Insofern der Stellungnehmende die konventionelle Diagnostik als ständiger Veränderung unterliegend kennzeichnet, so ist dies entweder im Rahmen der Methodenbewertung nicht von Belang, da sich die Veränderungen in einem Rahmen bewegen, der lediglich einer Variante einer bestehenden Methode zuzuordnen ist ohne dass diese sich dadurch so verändert, dass andere patientenrelevante Ergebnisse erwartet werden können. Liegen Veränderung jedoch in einem Ausmaß oder einer Art vor, die dazu führt, dass andere patientenrelevante Ergebnisse resultieren könnten bzw. erwartet werden, so handelte es sich ggf. ihrerseits dann nicht mehr um eine konventionelle Diagnostik sondern um eine wiederum neue Methode, die gesondert bewertet werden müsste. Im Übrigen ist es naturgemäß durchaus erwünscht, dass innovative Methoden entwickelt werden, die das Potenzial einer Verbesserung bergen. Dies spricht jedoch nicht gegen die Bewertung bestehender oder neuer Methoden – da andernfalls keine Bewertung stattfinden könnte, da ja auch für diese wiederum weitere, hypothetische „noch neuere“ Methoden postuliert werden könnten.</p>	

A-4.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben und die nicht vorab auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben (s. Kap.A-2), wurden fristgerecht zur Anhörung am 25. September 2014 eingeladen. Gemeinsam zu den Änderungen der KHMe-RL und der MVV-RL sowie zu den beiden Erp-RL (Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung)

Die Auswertung der mündlichen Stellungnahmen erfolgt gemeinsam zu den Änderungen der KHMe-RL und der MVV-RL sowie zu den beiden Erp-RL (Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung).

A-4.2.1 Position DKG/PatV

DKG und PatV verzichten hier auf eine detaillierte Auswertung der mündlichen Stellungnahmen und verweisen einerseits auf ihre Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen und andererseits auf die zusammenfassende Würdigung in Kap A-5.1.

A-4.2.2 Position GKV-SV/KBV

Aufgrund sowohl heterogener Äußerungen der Stellungnehmenden in den schriftlichen Stellungnahmen, sehr erheblicher Abweichungen zwischen schriftlicher und ergänzend mündlicher Stellungnahme sowohl insgesamt als auch betreffend einzelner Stellungnehmender Organisationen und Personen, sowie zusätzlich erheblicher Änderungen von Beschlussentwürfen zu Richtlinien – insbesondere in Bezug auf eine nunmehr vorgesehene Vorstudie aufgrund der erheblichen Unsicherheit über die Frage, in welchen Fällen PET bzw. PET/CT sinnvoll sein könnte – und der Durchführung eines zweiten Stellungnahmeverfahrens 2015 erübrigt sich an dieser Stelle eine dezidierte Auswertung von Einzelaspekten.

A-5 Würdigung der Stellungnahmen von 2014

A-5.1 Position DKG/PatV

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.

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 wenige Patienten würden in der überwiegenden Anzahl mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Randomisierung, die nach natürlich nur nach einem umfassenden 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 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 können 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 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.

A-5.2 Position GKV-SV/KBV

Insgesamt wurden 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 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 zu 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 hierzu 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 (s. Zusammenfassende Dokumentation). 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.

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 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 in bestimmten Maße auszugehen (wenn auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie hier nur eine vorsichtige „Kann“-Empfehlung ausspricht), unbeschadet von unterschiedlichen Auffassungen über angemessene Vergütung von Leistungen, über die der G-BA nicht befindet. Zusätzlich wurde die PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom auch in den Leistungsumfang 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 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 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.

Der G-BA geht davon aus, dass mit dem - auch aufgrund der Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens - erheblich geänderten Richtlinienentwurf den Äußerungen der Stellungnehmenden umfänglich Rechnung getragen wurde. Nach fachlicher und rechtlicher Bewertung geht der G-BA ebenfalls auf der Grundlage von 1. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 1 VerfO davon aus, dass dennoch ein erneutes Stellungnahmeverfahren angezeigt ist, insbesondere da wesentliche Änderungen des Beschlussentwurfes zwar den Stellungnahmen Rechnung tragen, diese Änderungen aber nicht entsprechend 1. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO selbst von den Stellungnehmenden vorgeschlagen wurden.

B Stellungnahmeverfahren von 2015

B-1 Erläuterungen

B-1.1 Festlegung der stellungnahmeberechtigten Organisationen

Die Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, wurden soweit notwendig durch den UA MB in seiner Sitzung am 29. Oktober 2015 konkretisiert:

- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel A-2 genannten Fachgesellschaften,
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.

B-1.2 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

B-2 Eckdaten des Stellungnahmeverfahrens

Die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme (SN) gegeben wurde, die zugehörigen Beschlussdaten des Unterausschusses Methodenbewertung (UA MB), Angaben zur Stellungnahmefrist sowie Informationen zur Anhörung sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Unterlagen versandt	Fristende	Eingang der SN	Verzicht auf Anhörung	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	29.10.2015	09.11.2015	07.12.2015	07.12.2015	x	
Strahlenschutzkommission (SSK)	29.10.2015	09.11.2015	07.12.2015	04.12.2015		Die SSK legt die gleiche Stellungnahme vor wie 2014
Einschlägige Fachgesellschaften						
AWMF	29.10.2015	09.11.2015	07.12.2015			
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)						
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. FG						
Dt. Ges. für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)						
Dt. Ges. für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT)						
Dt. Ges. für Chirurgie e.V. (DGCH)						
Dt. Ges. für Endoskopie und Bildgeb. Verfahren (DGE-BV)						
Dt. Ges. für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft. (DGG)						
Dt. Ges. für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						07.12.2015
Dt. Ges. für Innere Medizin e.V. (DGIM)						07.12.2015
Dt. Ges. für Koloproktologie (DGK)						16.11.2015
Dt. Ges. für Medizinische Physik (DGMP)						
Dt. Ges. für Medizinrecht (DGMR)						
Dt. Ges. für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)						
Dt. Ges. für Nuklearmedizin e.V. (DGN)						02.12.2015
Dt. Ges. für Radioonkologie e.V. (DEGRO)						07.12.2015
Dt. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. (DGVS)						07.12.2015

Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahren	Unterlagen versandt	Fristende	Eingang der SN	Verzicht auf Anhörung	Bemerkungen		
Dt. Krebsgesellschaft (DKG)								
Dt. Röntgengesellschaft (DRG)				07.12.2015				
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)								
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)								
non-AWMF (UA MB: keine ausgewählt)								
maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller								
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.	29.10.2015	09.11.2015	07.12.2015					
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)								
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)								
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)								
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.								
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)								
Europ. Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)								
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)								
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)								
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)								
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)								
Zentralverband Elektrotech.- und Elektroindustrie (ZVEI)						07.12.2015		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)								
Betroffene Medizinproduktehersteller								
Siemens Healthcare GmbH Deutschland	29.10.2015	09.11.2015	07.12.2015	07.12.2015				
Philips GmbH Deutschland				04.12.2015				
GE Germany				07.12.2015				
Anbieter der Methode mit sonstigem wirtschaftlichem Interesse jenseits der Herstellereigenschaft								
Diagnostisch Therapeutisches Zentrum, Berlin	29.10.2015	09.11.2015	07.12.2015					

Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahren	Unterlagen versandt	Fristende	Eingang der SN	Verzicht auf Anhörung	Bemerkungen
Medizinisches Versorgungszentrum, Lukaskrankenhaus Neuss Nuklearmedizin am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier						
Nuklearmedizinische Klinik, Klinikum Lünen-Werne						
Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis am Klinikum Passau						
PET/CT-Zentrum Hamburg						
PET-CT-Praxis am Rosa-Luxemburg-Platz, Berlin						
Praxis für Nuklearmedizin, Wiesbaden						
Praxis für Radiologie und Nuklearmedizin, Ludwigshafen						
Universitätsmedizin, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Mainz						

B-3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 2015

B-3.1 Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der KHMe-RL (Position GKV-SV/KBV)

Position GKV/KBV (Stand: 21.10.2015)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beschlussentwurf

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

Vom **TT. Monat 201J**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **TT. Monat 201J** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006, S. 4486, zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ** (BAnz AT **TT.MM.JJJJ V** [Veröffentlichungsnummer]), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II Abschnitt B, „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ wird unter Nummer **Y** „Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT)“ folgende neue Nummer **Z** [eingefügt/angefügt]:
„Z. Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
Beschluss gültig bis: 31.12.2023“
- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den **TT. Monat 201J**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Position GKV/KBV (21.10.2015)



Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden

Krankenhausbehandlung:

Positronenemissionstomographie (PET);

PET/Computertomographie (CT) beim
rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Vom 11. Monat 2015

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
3.1	Stellungnahmeverfahren 2014.....	5
3.2	Stellungnahmeverfahren 2015.....	5
4	Bürokratiekostenermittlung.....	5
5	Verfahrensablauf	5
6	Fazit	6

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 KHMe-RL). 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 Verstoffwechslung zu diesem Zweck in den Körper eingebrachter radioaktiver Substanzen (es wird in der Regel das Glukose-

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

analogon 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 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.“ (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 KKR 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.

¹ 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

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 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

3.1 Stellungnahmeverfahren 2014

Die Würdigung des Stellungnahmeverfahrens ist in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung der Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom enthalten.

3.2 Stellungnahmeverfahren 2015

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

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

[wird nachgetragen]

⁴ Ruers T.J, Wiering B, van der Sijp J.R, Roumen R.M, de Jong K.P, Comans E.F, Pruim J, Dekker H.M, Krabbe P.F, Oyen W.J. 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 C.A, Levine M.N, 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 C.A, Levine M.N, 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 C.A, Gu C.S, Law C.H, Tandan V.R, Hart R, Quan D, Fairfull Smith R.J, Jalink D.W, Husien M, Serrano P.E, Hendler A.L, Haider M.A, Ruo L, Gulenchyn K.Y, Finch T, Julian J.A, Levine M.N, 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.

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 **TT. Monat 201J**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-3.2 Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Änderung der MVV-RL (Position GKV-SV/KBV)

Position GKV/ KBV (21.10.2015)



Beschlussentwurf

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

Vom **TT. Monat 201J**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **TT. Monat 201J** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2008 (BAnz 2008, S. 1.523), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 10.07.2013 B 5), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“) wird nach Nummer folgende neue Nummer angefügt:
„ Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
Beschluss gültig bis: 31.12.2023“
- 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den **TT. Monat 201J**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Position GKV/KBV (21.10.2015)



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 11. Monat 2015

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
3.1	Stellungnahmeverfahren 2014.....	5
3.2	Stellungnahmeverfahren 2015.....	5
4	Bürokratiekostenermittlung.....	5
5	Verfahrensablauf	5
6	Fazit	5

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.“ (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

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

3.1 Stellungnahmeverfahren 2014

Die Würdigung des Stellungnahmeverfahrens ist in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Richtlinie zur Erprobung der Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom enthalten.

3.2 Stellungnahmeverfahren 2015

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

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

[wird nachgetragen]

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

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 (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.

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 TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-3.3 Beschlussentwurf und Tragende Gründe zur Erp-RL (Position GKV-SV/KBV)

Position GKV / KBV (21.10.2015)

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung der Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Vom **TT. Monat JJJJ**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **TT. Monat JJJJ** folgende Richtlinie über die Erprobung der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Erprobungs-Richtlinie PET/CT-rezid-kolorekt-Karz; PET/CT-rkrK Erp-RL) beschlossen:

I. Die Erprobungs-Richtlinie PET/CT-rezid-kolorekt-Karz wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Erprobung der Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
(Erprobungs-Richtlinie PET/CT-rezid-kolorekt-Karz; PET/CT-rkrK Erp-RL)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO) notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür erforderliche Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung dient in einem ersten Teil (Vorstudie) der Beantwortung der Frage, ob bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalen Karzinom (Population), durch den zusätzlichen Einsatz der PET/CT (Intervention) gegenüber eine Vorgehensweise ohne PET/CT (Vergleichsintervention) das therapeutische Vorgehen in Bezug auf die Durchführung einer chirurgischen Intervention wesentlich verändert wird und wie diese Gruppe von Patientinnen und Patienten qualitativ und quantitativ beschrieben werden kann. ²Unter wesentlichen Therapieänderungen sind insbesondere der Verzicht auf einen chirurgischen Eingriff oder die wesentliche

Veränderung eines ohne PET/CT geplanten chirurgischen Eingriffes zu verstehen.³Im sich anschließenden zweiten Teil der Erprobung (Hauptstudie), der sich auf die in der Vorstudie identifizierten Gruppen von Patientinnen und Patienten bezieht, soll geklärt werden, ob durch solche wesentlichen Therapieänderungen patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst werden können.

§ 3 Population

(1) Die Population wird von Patientinnen und Patienten gebildet, bei denen der Primärtumor (kolorektales Karzinom)

- erfolgreich R0-reseziert wurde und
- deren etwaige systemische Chemo- oder Antikörpertherapie seit mehr als 4 Wochen abgeschlossen ist und
- bei denen aufgrund von Symptomatik und klinischer Untersuchungen ein Rezidivverdacht besteht und
- bei denen eine Metastasenresektion nicht von vornherein als mögliche Behandlungsalternative ausgeschlossen werden kann.

(2) Anhand der in der Vorstudie ermittelten Patientencharakteristika sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Hauptstudie zu definieren. Dazu ist eine geeignete Dokumentation von durchgeführter Diagnostik und daraufhin geplanter Therapie sicherzustellen. Die Dokumentation unter Einschluss wesentlicher Patientencharakteristika umfasst insbesondere:

1. welche Therapie ohne die PET/CT geplant war
2. auf welcher Grundlage die Indikation zur PET/CT gestellt wurde
3. ob und wie die Therapie durch die PET/CT wesentlich verändert wurde.

(3) Die Ein- und Ausschlusskriterien sowohl der Vorstudie als auch der Hauptstudie sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation entsprechend Abs. 1 sichergestellt ist.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) Bei der Intervention handelt es sich um die zusätzlich zur Vergleichsintervention gemäß Abs. 2 durchgeführte Bildgebung mit einem integrierten PET/CT-Scanner.

(2) Die Vergleichsintervention ist eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise ohne zusätzliche PET/CT-Untersuchung auf der Grundlage der Ergebnisse der Abklärungs- und Ausbreitungsdiagnostik, die eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung beinhalten soll.

(3) ¹Die Anwendung der diagnostischen und therapeutischen Verfahren in den Studiengruppen sind im Übrigen so festzulegen, dass mögliche Unterschiede in den Studienergebnissen auf die PET/CT zurückzuführen sind. ²Zur Lokalthherapie von Fernmetastasen soll im Rahmen der Studie ausschließlich deren Resektion vorgesehen werden.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹In der Hauptstudie sind mindestens die folgenden patientenrelevanten Endpunkte zu untersuchen:

1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisch/krankheitsspezifisch)
2. Morbidität (Auftreten von krankheitsbezogenen Ereignissen, Durchführung von belastenden Interventionen)
3. Mortalität/Überleben (Gesamtmortalität/Gesamtüberleben, krankheitsspezifisch)

²Die Spezifizierung der patientenrelevanten Endpunkte der Hauptstudie und die Abgrenzung primärer und sekundärer Endpunkte sollen unter Berücksichtigung von Ergebnissen der Vorstudie erfolgen.

(2) ¹In der Vorstudie sind die durch die Intervention und die Vergleichsintervention entsprechend § 4 bedingten Therapieentscheidungen und durchgeführten Therapien unter Berücksichtigung von § 3 Abs. 2 als Endpunkte zu erheben. ²Es ist in jedem Fall vor Erhebung des PET/CT-Befundes eine Therapieplanung gemäß der Vergleichsintervention zu erstellen. ³Bei Fällen, in denen zusätzlich die Intervention (PET/CT) durchgeführt wird, ist zudem eine Therapieplanung auf dieser erweiterten Grundlage zu erstellen. ⁴Das Ausmaß und die inhaltliche Charakteristik der Abweichungen dieser Therapieplanungen zueinander sind als wesentliche Endpunkte in die Vorstudie einzubeziehen. ⁵Es ist zu erheben, ob die durchgeführte Therapie den Planungsergebnissen entspricht oder von diesen abweicht. ⁶Die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte nach Abs. 1 sowie anderer Zielgrößen kann bereits in der Vorstudie vorgesehen werden, insbesondere sofern dies für die Zielerreichung der Vorstudie erforderlich ist.

(3) Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich zulässig, sofern diese hinreichend validiert sind und deren Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Die Erprobungsstudie teilt sich auf in eine Vor- und eine Hauptstudie.

(2) ¹Das Design der Hauptstudie muss geeignet sein, eine Überlegenheit der zu erprobenden Methode gegenüber der in der Studie definierten Vergleichsintervention in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte der Erprobungsstudie gemäß § 5 Abs. 1 und Abs. 3 zu zeigen. ²Der angestrebte Nutzenbeleg soll durch eine randomisierte, kontrollierte Studie erfolgen. ³Wird die Hauptstudie nicht als randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt, bedarf dies einer Begründung insbesondere unter Bezug auf die Bestimmungen des 2. Kapitels §§ 13, 14 Abs. 4 und § 22 VerfO; in diesem Fall ist darzulegen, auf welche Weise hinreichend belastbare Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Vorteile in der Studie durch die Anwendung der PET/CT gewonnen werden können.

(3) In der Hauptstudie ist ein Entscheidungsverfahren zur Durchführung der PET/CT, der Vorgehensweise zur Befundung und der Ableitung von Therapieempfehlungen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Vorstudie nach Abs. 1 zu definieren.

(4) ¹Eine effektive Verblindung der Personen, die die Endpunkte erheben ist sicherzustellen. ²Ein effektive Verblindung weiterer beteiligter Personen soll soweit wie möglich und vertretbar umgesetzt werden.

(5) ¹Die Vorstudie soll im Zeitraum von höchstens 2 Jahren nach deren Beginn abgeschlossen sein. ²Die Hauptstudie soll im Zeitraum von höchstens 5 Jahren nach deren Beginn abgeschlossen sein.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung

- (1) Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß des Studienprotokolls unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.
- (3) Es sind Maßnahmen zur Minimierung der Strahlenexposition im angemessenen Umfang umzusetzen (Verhindern von Overranging, möglichst niedrige Röhrenspannung, dosisreduzierte Untersuchungsprotokolle für iterative Rekonstruktion und bei der PET eine 3D-Akquisition, Time-of-Flight-Akquisition, iterative Rekonstruktion mit Resolution Enhancement).

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

- (1) ¹Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ²Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer internationalen Fachzeitschrift einzureichen, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. „Peer-Review“) unterzogen werden.
- (2) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.
- (3) ¹Die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution nach 2. Kapitel § 25 Abs. 2 VerfO erfolgt zunächst für die Durchführung der Vorstudie. ²Nach dem Abschluss der Vorstudie entscheidet der G-BA über die Beauftragung der Hauptstudie, sofern diese zum Beleg des Nutzens weiterhin erforderlich ist. ³Unabhängig davon, ob eine Hauptstudie durchgeführt wird, gelten die Bestimmungen in Abs. 1 für die Vorstudie."

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

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

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Position GKV/KBV (21.10.2015)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Richtlinie zur
Erprobung der Positronenemissionstomographie/
Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom**

Vom **TT**. Monat JJJJ

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	3
2	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Hintergrund	4
2.2	Begründung zur Richtlinie der PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom	7
3	Würdigung der Stellungnahmen	14
3.1	Stellungnahmeverfahren (1. Stellungnahmeverfahren 2014)	14
3.2	Stellungnahmeverfahren (2. Stellungnahmeverfahren 2015)	16
4	Verfahrensablauf	16
5	Bürokratiekosten	16
6	Fazit	17
7	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerfO	17

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.

Auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V überprüft der 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, beschließt der G-BA entsprechend der Vorgabe des § 137c Abs. 1 Satz 3 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode nach § 137c SGB V und ergänzend gemäß § 137e Abs. Satz 1 SGB V nach § 135 SGB V zu gewinnen.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage von Anträgen zur Bewertung der PET; PET/CT aus den Jahren 2003 bzw. 2006, die jeweils eine Vielzahl einzelner klinischer Anwendungsfelder vorwiegend in Bezug auf onkologische Erkrankungen betreffen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bisher Richtlinien-Entscheidungen zu verschiedenen Indikationen getroffen. Zur Mehrzahl der klinischen Anwendungsfelder und Indikationen liegen Nutzenbewertungen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor, unter anderen auch zur PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.

Der Gesetzgeber hat mit dem Versorgungsstrukturgesetz ab 2013 die gesetzlichen Grundlagen der Methodenwertung erheblich verändert: Durch die Änderungen in § 137c SGB V und der Einführung des § 137e SGB V zur Erprobung von Methoden ist es dem G-BA nunmehr auferlegt bei einem nicht belegten Nutzen aber vorhandenem Potenzial die Methode im Rahmen von Studien zu erproben, sofern diese Studien nicht bereits durch Dritte durchgeführt werden.

Unter dieser Perspektive hatte der G-BA beschlossen, aus den Anwendungsfeldern der PET; PET/CT zu denen noch keine Beschlüsse gefasst wurden, zunächst diejenigen auszuwählen, die für eine Erprobung besonders geeignet sein könnten. Eine kriteriengestützte Vorauswahl wurde vorgenommen und unter anderem wurde hier die Indikation des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms ausgewählt. Diese Auswahl war von der Erwartung getragen, dass die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom wesentliche Kriterien für die Erprobung erfüllt. Der IQWiG-Abschlussbericht¹ (s. dort S. xviii) gelangte in Bezug auf das rezidivierende kolorektale Karzinom zu dem Fazit, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET; PET/CT bei dieser Indikation aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden kann, jedoch eine vermutlich höhere diagnostische Güte der PET/CT insbesondere gegenüber der CT vorliegt. Dies hat sich in den weiteren Beratungen zur Nutzenbewertung auch bestätigt: Der Nutzen der PET; PET/CT kann zwar unter Zugrundelegung des IQWiG-Berichts, von Leitlinien, zwischenzeitlich publizierten Studien und fachlichen Bewertungen nicht als hinreichend belegt angesehen werden, ein Potenzial kann aber auf der Grundlage günstiger diagnostischer Ergebnisse angenommen werden.

In diesem Zusammenhang war allerdings zusätzlich zu berücksichtigen, dass inzwischen zwei randomisierte, kontrollierte Studien vorliegen, die beide der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik vor einer möglicherweise durchzuführenden Lebermetastasenresektion galten (Ruers et al. 2009², Moulton et al. 2014³). Dieses Einsatzfeld ist insofern von besonderer Bedeutung, die Durchführung von randomisierten Studien hierzu

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 Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Cornans EF, Pruim 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

³ 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.

auch besonders plausibel, als dass Patientinnen und Patienten in dieser Situation sich möglicherweise erhebliche Lebenszeitgewinne gegenüber einer ansonsten nur verbleibenden systemischen (palliativen) Chemotherapie erhoffen können. Die genannten Studien waren dem IQWiG zwar bereits bekannt, allerdings wurden beide im Abschlussbericht des IQWiG nicht primär eingeschlossen. Die Studie von Ruers et al. (2009) begegnete nach ihrer Veröffentlichung erheblichen methodischen bzw. der Studiendurchführung zuzuordnenden Bedenken. Die Studie Moulton et al. (2014) war noch nicht vollpubliziert (dies erfolgte erst im Jahr 2014). 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 war eine Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen naturgemäß nicht nachweisbar (s. unten zu § 3).

Auf Grundlage dieses Erkenntnisstandes ist für den G-BA ein Einschluss der Leistung im Beratungsverfahren nach § 135 SGB V bzw. eine Bestätigung nach § 137c SGB V aufgrund bereits vorliegender Ergebnisse nicht möglich. 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. **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.** Hierbei war zu berücksichtigen, dass auch auf der Grundlage der bereits im Rahmen der Beratung zur Erprobungs-Richtlinie durchgeführten Fachanhörung (s. Zusammenfassende Dokumentation) unklar blieb, ob die Beobachtung relativ seltener Veränderungen der Therapie auf der Grundlage von PET/CT in internationalen Studien auf Deutschland übertragbar ist. Dieser Erkenntnisstand und diese Folgerungen bildeten die Grundlage der Entwürfe zu Erprobungs-Richtlinien, für die 2014 das Stellungnahmeverfahren eingeleitet wurde. Verbunden war dies mit der Erwartung, dass im Rahmen der Ausschreibung zur Erstellung eines Studienkonzeptes und der Entwicklung eines Studienprotokolls durch eine wissenschaftliche Einrichtung dieser bereits erreichte Erkenntnisstand adäquat aufgenommen würde. Es erschien offensichtlich, dass durch eine bloße Wiederholung der bereits vorliegenden randomisierten Studien ein Nutznachweis vermutlich nicht würde erbracht werden können. Vielmehr sollte der wissenschaftlichen Institution im Rahmen der Bestimmungen der Erprobungs-Richtlinie ein entsprechender Gestaltungsspielraum gegeben werden. Zusätzlich wurden Hinweise zu diesem Kontext aus dem Kreis der Stellungnahmeberechtigten erhofft.

Die Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens 2014 zeigen eine hohe Heterogenität. Insbesondere konnte die Frage, für welche Gruppe von Patientinnen und Patienten die PET; PET/CT überhaupt das Potenzial für einen Nutzen besitzt, auch hier nicht hinreichend und überzeugend geklärt werden (s. unten zur Würdigung der Stellungnahmen im Stellungnahmeverfahren 2014 sowie zur Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation). Es ist also weder auf Grundlage der o. g. Studien (Ruers et al. (2009), Moulton et al. (2014)) noch auf der Grundlage der Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens 2014 gesichert, ob und welche Gruppen von Patienten von einer PET/CT in der genannten Indikation möglicherweise einen Nutzen erwarten könnten (s. unten zu § 2). Deshalb ist ein Nutznachweis der PET; PET/CT nur möglich, wenn es zunächst gelingt, die Patientengruppen zu identifizieren, für welche die durch diese Methode gewinnbaren Untersuchungsergebnisse das Potenzial einer damit möglichen Therapieentscheidung besitzen. Als Ausgangspunkt ist die Frage zu stellen, weshalb nur wenige Therapieänderungen und daher auch keine Beeinflussung von patientenrelevanten Zielgrößen in den genannten Studien nachgewiesen werden konnten. Dies könnte darin begründet sein, dass in diesen Studien Patientinnen und

Patienten randomisiert wurden, bei denen das chirurgische Vorgehen im Grunde bereits feststand und die zusätzlichen PET/CT-Befunde keinen Einfluss auf die bereits getroffene Therapieentscheidung hatten.

Der G-BA hat aus dieser unbefriedigenden Situation die Notwendigkeit eines zweistufigen Vorgehens gefolgert. Bevor in einer abschließenden Erprobungsstudie (Hauptstudie) eine Nutzenbewertung auf der Basis patientenrelevanter Endpunkte mit Hilfe eines Studiendesigns möglichst hoher Evidenzstufe (entsprechend 2. Kapitel § 13 Absatz 2 eine Studie der Evidenzstufe I, zumeist und in der Regel eine randomisierte, kontrollierte Studie) durchgeführt wird, sollte eine Vorstudie durchgeführt werden. Ziel der Vorstudie wäre es insbesondere, die Gruppen von Patientinnen und Patienten zu identifizieren und deren Charakteristika objektiv zu beschreiben, für die in der Hauptstudie ein Nutzen der PET/CT geprüft werden könnte. Das Ergebnis der Vorstudie hätte wegweisenden Charakter im Rahmen der Potenzialprüfung: Ließe sich im Ergebnis der Vorstudie keine Gruppe von Patientinnen und Patienten regelhaft beschreiben, die mit Therapierelevanz in einer Hauptstudie untersucht werden müsste, so könnte von einem Nutzen der PET/CT in der Indikation nicht mehr ausgegangen werden und das Potenzial wäre in diesem Falle nicht mehr gegeben. Bei der Vorstudie handelte es sich also nicht um eine Beobachtung des kontingenten Leistungsgeschehens in Bezug auf die Anwendung der PET/CT, sondern um die protokollgestützte Spezifikation von klinischen Konstellationen, bei der die PET/CT angewandt werden könnte. Daher ist die Durchführung der Hauptstudie abhängig von den Ergebnissen der Vorstudie (s. u. zu § 8 Absatz 3). Bei Verzicht auf die Vorstudie müssten auf Grund der unspezifischen Patientengruppen erheblich größere Studien als die vorstudienbasierten bzw. bereits vorliegenden durchgeführt werden, um zu statistisch signifikanten Ergebnissen zu kommen. Die Durchführung solcher, erheblich größerer Studien, ist zwar nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Es erscheint aber angesichts vorliegender Ergebnisse als erheblich effizienter und eher erfolgversprechend, zunächst mit Hilfe der Vorstudie spezifische Patientengruppen zu bestimmen, für die schon davon auszugehen ist, dass bei diesen nicht nur im marginalen Umfang Therapieänderungen aufgrund von PET/CT-Ergebnissen vorgenommen werden.

Mit der Konzeptveränderung der Erprobungs-Richtlinie hin zu einem zweistufigen Vorgehen wird dieser Situation Rechnung getragen. Veränderungen an den Studieneckpunkten zur Hauptstudie (die vor allem einen weiteren Spielraum für Studienkonzepte eröffnen) resultieren wesentlich daraus, dass eine Reihe von Charakteristika erst als Ergebnis der Vorstudie festgelegt werden kann. Zugleich besteht die Chance, dass schon die Ergebnisse der Vorstudie dazu beitragen einen klareren Blick auf dann noch bestehende Erkenntnisdefizite zu gewinnen. In der genannten konstruktiven Perspektive ist dies auch für die mögliche Leistungserbringung außerhalb der Erprobung ggf. von Bedeutung.

Neben anderen, weniger weitreichenden Änderungen führt insbesondere das neue Konzept mit Einfügung einer Vorstudie dazu, ein erneutes Stellungnahmeverfahren für geboten zu halten.

Es ist derzeit nicht erkennbar, dass sich eine andere, zur Nutzenbewertung geeignete, Studie durch Dritte in Durchführung oder Planung befindet, sodass eine Aussetzung der Beschlussfassung nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO unter Bezug auf bereits in Durchführung befindliche Studien nicht in Betracht kommt.

2.2 Begründung zur Richtlinie der PET/CT bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom

Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung zu beantworten. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung (VerfO) sind dabei die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer kostentragender Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

Zu § 2 Fragestellung

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem kolorektalem Karzinom, bei denen eine Metastasenresektion in Frage kommt, von einer PET/CT-Untersuchung profitieren. Die Relevanz dieser Fragestellung wurde auch in einem Sachverständigengespräch (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) deutlich. Bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kolorektalem Karzinom, bei denen Lungenmetastasen erfolgreich (R0-)reseziert werden konnten, wurden in der Vergangenheit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen rund 30 und 50 % beobachtet (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom⁴; S. 149, Tabelle 8). Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms werden auf rund 25 bis 40% geschätzt, während diese Rate bei nicht operierten Patienten, zumindest in einer Studie, lediglich bei gut 3 % lag⁴ (S. 150). Diese Ergebnisse scheinen sich im Grundsatz auch bei einer Nachbeobachtung über 10 und mehr Jahre zu bestätigen⁵.

Dabei ist zu berücksichtigen, 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 Ver-

⁴ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.0 – Juni 2013. AWMF-Registernummer: 021/007OL.

⁵ 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.

such nicht unternommen wurde, auch auf Selektionseffekten basieren könnten: Patientinnen und Patienten deren Metastasen (erfolgreich) reseziert werden können, haben möglicherweise ohnehin eine günstigere Prognose. Das Ausmaß der beobachteten Effekte spricht jedoch eher für einen bedeutsamen 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. Auch dies wurde in dem durch den G-BA durchgeführten Sachverständigengespräch (s. Kap. A-2.1.2 der Zusammenfassenden Dokumentation) deutlich. Eingriffe zur Metastasenresektion sind jedoch auch, zumindest in Bezug auf Lebermetastasen, mit einem erheblichen, zwischen 2 und 8 geschätzten perioperativen Mortalitätsrisiko verbunden (S. 150).

Es ist unklar, 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, soweit aus den Dokumentationen erkennbar, wesentlich ohne eine vorherige Bildgebung mit PET/CT erreicht. Ob und welche (anderen) Bildgebungs- oder anderen Diagnoseverfahren im Rahmen der Entscheidungsfindung angewandt wurden, ist vielfach unklar.

Das Ziel einer erweiterten Bildgebung ist es, möglichst alle Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die durch eine Metastasenresektion in Lunge und/oder Leber relevante Vorteile erlangen und diese zielgenau von denjenigen abzugrenzen, die keine Vorteile erlangen, aber dennoch den Risiken eines Eingriffs ausgesetzt sind. Die Beantwortung der Frage, ob dies mit Hilfe der PET/CT besser als bei einer Vorgehensweise ohne PET/CT möglich ist, bildet das Ziel der Erprobung. Als relevanter Vorteil für Patientinnen und Patienten ist dabei eine Verbesserung des Überlebens in erster Linie bedeutend.

Trotz der durch die PET/CT zusätzlich erbrachten Befunde ist das Ausmaß an darauf basierenden Therapieänderungen im Rahmen der vorliegenden randomisierten Studien^{2,3} gering geblieben (s. u. zu § 3). Um eine Erprobungsstudie mit vertretbarem Aufwand durchführen zu können, ist daher in einer Vorstudie eine Abgrenzung der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die von einer PET/CT profitieren könnten, erforderlich (s. Abschnitt 2.1. oben)..

Zu § 3 Population:

Zu Absatz 1 und 2

Zu der in § 2 formulierten Fragestellung liegen inzwischen bereits zwei randomisierte, kontrollierte Studien vor^{2,3}, die jedoch noch keine Entscheidung zum Nutzen erlauben. Neben Unzulänglichkeiten dieser Studien, die in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom (S. 151 ff.) und im Abschlussbericht des IQWiG (S. 126f.) beschrieben sind, ist dafür vor allem die Tatsache verantwortlich, dass zusätzliche PET/CT-Befunde nur in geringem Ausmaß zu Therapieänderungen geführt haben.

So wurden in der Studie von Ruers et al. (2009) signifikante Ergebnisse lediglich in Bezug auf Eingriffe gestellt, 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 Patientin-

nen und Patienten eine Therapieänderung resultierte. Bei der insgesamt geringen Zahl von Therapieänderungen waren diese mehrheitlich als Veränderung oder Ausweitung des operativen Vorgehens zu charakterisieren. Dies entspricht nicht der Erwartung, dass die PET/CT vor allem zum Unterlassen zuvor geplanter Eingriffe führt, unter der die diagnostischen Studien in der Regel durchgeführt wurden und dies war in der Studie von Ruers et al. (2009) auch nicht der Fall. Unter der Erwartung, dass eine Operation, sofern möglich, die Prognose deutlich verbessert, ist die Frage, ob durch eine Veränderung oder Ausweitung des operativen Vorgehens als Folge der PET/CT-Diagnostik auch die Überlebensrate verändert wird, von Bedeutung.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studienergebnisse sowie der unterschiedlichen Äußerungen aus Wissenschaft und Versorgungspraxis ist davon auszugehen, dass die PET/CT nicht generell für alle Patientinnen und Patienten geeignet ist, für die eine Metastasenresektion in Betracht kommt, sondern insbesondere für bestimmte Gruppen das Potenzial für bessere Ergebnisse aufweist. Allerdings können diese Patientinnen- und Patientengruppen gegenwärtig nicht hinreichend spezifiziert werden. Es ist auch nicht sichergestellt, dass die auf PET/CT-Befunden beruhenden Therapieempfehlungen gegenwärtig so gestaltet werden, dass diesen in der Regel auch gefolgt wird.

Angesichts der bestehenden Unsicherheiten ist die Durchführung einer Vorstudie im Rahmen der Erprobung erforderlich, um zu bestimmen ob eine oder mehrere Gruppen von Patientinnen und Patienten qualitativ und quantitativ näher beschrieben werden können, für die eine Anwendung der PET/CT in Betracht kommt. In dieser Vorstudie ist zunächst zu klären, wie die PET/CT im Hinblick auf die Bestimmung der Therapie eingesetzt werden sollte, sodass diese Therapieänderungen aufgrund von PET/CT-Befunden regelhaft auch erfolgen. Können solche Gruppen von Patientinnen und Patienten im Ergebnis der Vorstudie ausgewiesen werden, ist im Rahmen der Hauptstudie zu klären, ob die Anwendung der PET/CT bei diesen Gruppen zu verbesserten Ergebnissen in patientenrelevanten Zielgrößen führt, um dadurch eine abschließende Bewertung des Nutzens zu ermöglichen.

Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von bis zu 4 Wochen vor einer zu planenden Prüfintervention (PET/CT oder Vergleichsintervention) eine systemische Chemo- oder Antikörpertherapie erhalten haben, sollen nicht eingeschlossen werden (Abschnitt 7.4.2.3.2), da die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse der PET/CT besteht. Patientinnen und Patienten bei denen eine gesundheitliche Situation (z. B. Komorbiditäten) vorliegt, die entweder in Bezug auf die PET/CT oder in Bezug auf die Vergleichsintervention oder in Bezug auf beide das erhebliche Risiko einer Verfälschung der Befunde ergeben, sollen ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Die Anwendung von Ausschlusskriterien soll darüber hinaus auf das notwendige Maß beschränkt bleiben, um ein möglichst verzerrungsfreies Abbild der Population der Patientinnen und Patienten in der Regelversorgung zu erhalten. Ein- und Ausschlusskriterien sollen sich in der Vor- und Hauptstudie nur dann unterscheiden, wenn diese Unterscheidung auf der Grundlage von Ergebnissen der Vorstudie begründet ist.

Zu Absatz 3:

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Vorstudie sollen so gestaltet werden, dass alle möglichen Anwendungsfelder der Intervention im Rahmen der Bestimmung der Studienpopulation umfasst sind. Zugleich soll die von der Vorstudie zu leistende Präzisierung der Zielpopulation für die Hauptstudie auch nur von den PET/CT-bezogenen Ergebnissen der Vorstudie abhängen und keine Einschränkung der externen Validität zur Folge haben.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Zu Absatz 1:

Im Rahmen des Sachverständigengesprächs (s. Zusammenfassende Dokumentation) ist deutlich geworden, dass die PET/CT-Bildgebung mit Hilfe eines Kombinationsgerätes erfolgen sollte und eine alleinige PET-Untersuchung nicht ausreicht. Weitere Diagnoseverfahren (z. B. geeignete Formen der Leber-Sonographie zur Detektion und Beschreibung von Lebermetastasen oder Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchungen) können ergänzend sowohl im Rahmen der Vorgehensweisen unter Einschluss von PET/CT als auch im Rahmen der Vergleichstherapie vorgesehen werden.

Bei PET/CT-Geräten, mit denen die Untersuchung durchgeführt wird, handelt es sich um Medizinprodukte, die für die Durchführung der Untersuchung unverzichtbar sind, sodass die Anwendung der Methode maßgeblich auf deren Einsatz entsprechend § 137e Abs. 6 SGB V basiert.

Zu Absatz 2:

Dem Abschlussbericht des IQWiG (s. insbesondere S. 68) ist für die generelle Fragestellung der Rezidiverkennung bei begründetem Verdacht bzw. die weitere Diagnostik von Rezidiven zu entnehmen, dass vor allem vergleichende Ergebnisse zur CT vorliegen. In den bereits vorliegenden randomisierten Studien wurde insbesondere untersucht, ob eine PET; PET/CT zusätzlich zu einer CT-Untersuchung durchgeführt werden soll.

Vorliegende Ergebnisse und Äußerungen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens deuten darauf hin, dass die PET; PET/CT nicht als Substitution für eine (kontrastmittelverstärkte) CT-Untersuchung anzusehen ist, sondern als zusätzliche Untersuchung für eine noch näher im Rahmen der vorgesehenen Vorstudie zu bestimmende Gruppe von Patientinnen und Patienten. Bestätigt sich das Potenzial der PET/CT, kann eine vorausgehende CT-Untersuchung ggf. auch entfallen, insofern die CT-Untersuchung im Rahmen einer PET/CT-Kombinationsuntersuchung qualitativ gleichwertige Ergebnisse erwarten lässt.

Zu Absatz 3:

Generell ist für alle weiteren Anwendungen von therapeutischen und besonders diagnostischen Methoden so weit als möglich sicherzustellen, dass diese in der Interventions- und der Vergleichsgruppe in vergleichbarer Weise erfolgen. Die Art der durchzuführenden Maßnahmen ist im Protokoll zu spezifizieren. Damit soll erreicht werden, dass die Studienergebnisse tatsächlich durch die Intervention bzw. die Vergleichsintervention bestimmt und nicht durch die Effekte anderer Interventionen verzerrt werden. Mit der Bestimmung ist nicht ausgeschlossen, dass in Folge der Ergebnisse unter Intervention bzw. Vergleichsintervention nicht zwischen diesen Gruppen auch unterschiedliche, weitere Diagnostik und Therapie erfolgen kann. Es ist jedoch sicherzustellen, dass diese dann nicht willkürlich, sondern auf der Grundlage der Ergebnisse der Intervention bzw. der Vergleichsintervention erfolgt (z. B. weitere Diagnostik zur Abklärung von suspekten Läsionen in einer PET/CT-Untersuchung).

Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1:

Die Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität in der Erprobungsstudie (Hauptstudie) entspricht den Grundprinzipien evidenzbasierter Medizin. Erkenntnisse zu diesen Endpunkten sind insbesondere Grundlage der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (2. Kapitel § 11 Abs. 7 VerfO).

Damit die zu planende und durchzuführende Erprobungsstudie (Hauptstudie) ihren Zweck im Rahmen der Nutzenbewertung erfüllen kann, ist ein konfirmatorisches Studiendesign erforderlich. Es ist unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Vorstudie eine Studienhypothese zu formulieren, die in Verbindung mit der Festlegung statistischer Parameter zur Absicherung gegen Zufallsfehler auch eine genauere Fallzahlplanung ermöglicht. In Bezug auf Fragestellungen zu Diagnostik und Therapie rezidivierender kolorektaler Karzinome ist die Mortalität (krankheitsbezogene bzw. -verursachte Mortalität oder Gesamtmortalität) insgesamt eine wesentliche Zielgröße, die als eine patientenrelevante Zielgröße (ggf. auch als sekundäre Zielgröße) aufzunehmen ist. Insofern die Belastung und die Risiken durch die Durchführung von Interventionen (z. B. Chemotherapien, operative Eingriffe) als Zielgrößen bestimmt werden, ist das Ausmaß der Risiken und der Belastung zu berücksichtigen.

Zu Absatz 2:

Die Bestimmung der in der Vorstudie zu erhebenden Endpunkte ergibt sich unmittelbar aus deren Zweck (s. Ausführungen zu § 2), Gruppen von Patientinnen und Patienten zu bestimmen, bei denen die PET/CT regelhaft angewandt wird. In der Vorstudie ist ein Vorgehen zu wählen, nach dem zunächst aufgrund der Vergleichsintervention (ohne PET/CT) eine Therapieplanung durchgeführt wird und anschließend erhoben wird, ob dieses geplante Vorgehen durch die dann zusätzlich durchgeführte Intervention (PET/CT) verändert wird und auf welche Weise. Dadurch wird eine Transparenz über das Ausmaß und die Art der Änderungen (z. B. Verzicht auf eine Metastasenresektion) erst möglich. Es obliegt der beauftragten wissenschaftlichen Einrichtung, im Studienprotokoll der Vorstudie zu bestimmen, in welchen Konstellationen und aufgrund welcher Kriterien der Einsatz der PET/CT vorzusehen ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Bestimmungen den Rahmen der möglichen Anwendungsfelder entsprechend der in § 3 Abs. 1 formulierten Population umfassen. Es ist, angesichts der in den vorliegenden Studien beobachteten Abweichungen von PET/CT-Ergebnissen und darauf basierenden Therapieergebnissen und tatsächlich durchgeführten Therapien (s. Ausführungen zu § 3) notwendig, die tatsächlich durchgeführte Therapie zu dokumentieren und Abweichungen von den Planungsergebnissen zu erheben.

Eine Erhebung patientenrelevanter Zielgrößen ist bereits im Rahmen der Vorstudie möglich, aber keine notwendige Voraussetzung. Wird die Erhebung solcher Zielgrößen in der Vorstudie vorgesehen, so ist dies in Bezug auf die Zielsetzung der Vorstudie zu begründen.

Zu Absatz 3:

Die Verwendung von Surrogatendpunkten an Stelle unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte ist grundsätzlich möglich, sofern diese validiert sind und ihre Anwendung in Bezug auf andere Aspekte der Durchführung der Erprobungsstudie wesentliche Vorteile besitzt. Auch die Ergebnisse zu validierten Surrogatparametern können Unsicherheit in Bezug auf den Endpunkt, auf den sie abzielen, vermitteln. Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf jeweils einer besonderen Begründung. Ob ein Surrogatendpunkt als hinreichend validiert gelten kann, ist auf der Grundlage der hierfür maßgeblichen wissenschaftlichen Standards zu bestimmen.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1:

Der vorliegende Erkenntnisstand erfordert zunächst eine Klärung, für welche spezifischen Gruppen von Patientinnen und Patienten ein Nutzen der PET/CT möglich ist, sofern die PET/CT bei diesen Gruppen zu einer wesentlichen Therapieänderung führt (s. Ausführungen zu § 3, in den Abschnitten zur Darstellung des Hintergrundes der Richtlinie und zur Würdigung des ersten Stellungnahmeverfahrens 2014). Bei der Vorstudie handelt es sich nicht um eine Beobachtung des ggf. vorfindlichen, faktischen

und möglicherweise auch heterogenen Leistungsgeschehens. Vielmehr sollen im Protokoll der Vorstudie Anwendungsfelder der PET/CT spezifiziert werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution die Spezifikation dieser Anwendungsfelder im Rahmen der Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie adäquat vornimmt und dabei alle Fallkonstellationen berücksichtigt, die auf der Grundlage des gegebenen Erkenntnisstandes die Möglichkeit beinhalten, dass die PET/CT zu wesentlichen Therapieänderungen führt. Dies schließt die Anwendung der PET/CT in Fallkonstellationen aus, für die diese Erwartung nicht besteht, von denen aber keineswegs ausgeschlossen werden kann, dass bei deren Vorliegen gegenwärtig in der Versorgung dennoch eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt wird. Im Rahmen der Vorstudie ist zudem ein Entscheidungsverfahren zu definieren, das die Vorgehensweise bei der Befundung und Ableitung von Therapieempfehlungen sowie die Durchführung der Therapie verbindlich regelt. Diese Regelungen sind im Studienprotokoll zu definieren. Auch damit geht die Vorstudie über die Regelversorgung erkennbar hinaus.

Zu Absatz 2:

Bei der Erprobungsstudie (Hauptstudie) gemäß dieser Richtlinie soll es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzstufe I b entsprechend 2. Kapitel § 11 Abs. 2 VerFO handeln (Studientyp). Nach 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerFO ist der Nutzen, soweit möglich, durch Studien der Evidenzstufe I zu belegen. Wird die Bewertung auf der Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe unternommen, um ggf. auch auf deren Grundlage eine Anerkennung des Nutzens auszusprechen, so bedarf dies umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (2. Kapitel § 13 Abs. 2 Satz 5 VerFO).

Wird die nach dieser Richtlinie konzipierte Erprobungsstudie (Hauptstudie) nicht randomisiert durchgeführt, ist dies im Hinblick auf die genannten Sachverhalte zu begründen. Um eine Anerkennung des Nutzens zu ermöglichen, ist in diesem Fall insbesondere darzulegen, auf welche Weise die Ergebnisse einer nicht-randomisierten Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit aufweisen. Die unter Anwendung der PET/CT erzielten Ergebnisse zu patientenrelevanten Zielgrößen nach § 3 wären dabei sowohl als historische Vergleiche als auch als Vergleiche zu Ergebnissen von Patientinnen und Patienten, bei denen keine PET/CT angewandt wurde oder bei denen die PET/CT nicht entscheidungsrelevant war, zu realisieren. Insbesondere sind im Falle der Durchführung einer nicht-randomisierten Studie alle Möglichkeiten zu nutzen, den Einfluss von bekannten oder potenziellen Einflussfaktoren auf die patientenrelevanten Zielgrößen zu erfassen und zu berücksichtigen.

Zu Absatz 5:

Der Beobachtungszeitraum (nach Intervention bzw. Vergleichsintervention, Hauptstudie) soll 5 Jahre nicht überschreiten. Dieses Intervall eines möglichen Beobachtungszeitraumes wurde auf der Basis vorliegender Studien festgelegt. Im Rahmen der Studienkonzeption bzw. Studienprotokollerstellung ist hier eine konkrete Bestimmung vorzunehmen. Eine Bestimmung oberhalb des angegebenen Zeitraums von bis zu 5 Jahren bedürfte dabei jedoch einer eingehenden Begründung. Der Zeitbedarf zur Durchführung der Vorstudie ist erheblich geringer, da die wesentlichen Ergebnisse der Vorstudie zu den Konsequenzen im Hinblick auf eine Änderung der geplanten Therapie der PET/CT jeweils bereits nach der Durchführung der Rezidivdiagnostik vorliegen, sodass ein längerer Beobachtungszeitraum nicht erforderlich ist.

Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studierendurchführung

Zu Absatz 1:

Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Eine lokale Beeinflussung der Ergebnisse wird dadurch vermieden. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patienten und der Behandler kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf die Zielpopulation, für die die Studie Aussagen erlauben soll, erreicht werden.

Zu Absatz 2:

Die Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (GCP, Good Clinical Practice) stellen einen internationalen ethischen und wissenschaftlichen Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen dar. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind. Daher sollen die GCP-Prinzipien des International Committee on Harmonisation (ICH), sollen soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des Gemeinsamen Bundesausschusses angewendet werden.

Zu Absatz 3:

Die Maßnahmen zur Reduktion von Exposition gegenüber ionisierender Strahlung sind auf Empfehlung der Strahlenschutzverantwortlichen vorzusehen.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1:

Die Methoden und Ergebnisse der Erprobung (der Erprobungsstudie) sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen. In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und die Ergebnisse ist Transparenz herzustellen. Vorzusehen ist die Publikation des Studienprotokolls in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift („Peer-Review-Verfahren“). Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer (referierten) wissenschaftlichen Zeitschrift ist vorzusehen. Darüber hinaus ist jüngst erneut deutlich geworden⁶, dass die Publikation einzelner Aufsätze in wissenschaftlichen Fachzeitschriften u. U. nicht ausreicht. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline⁷) ist notwendig.

Zu Absatz 2:

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung sind im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festzulegen. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

Zu Absatz 3:

Wesentliche Parameter der Hauptstudie können erst basierend auf den Ergebnissen der Vorstudie festgelegt werden. Es kann ein mögliches Ergebnis der Vorstudie sein, dass keine Gruppe von Patientinnen und Patienten regelhaft beschrieben werden kann, die Gegenstand der Hauptstudie sein könnte. Dies kann zur Folge haben, dass

⁶ Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervölgyi V, Kohlepp P, Kamphuis M, Grouven U. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. PLoS Med. 2013 Oct;10(10):e1001526

⁷ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3.

die Durchführung der Hauptstudie zur Erreichung des primären Zweckes der Nutzenbewertung entsprechend § 1 nicht erforderlich wäre, insbesondere dann, wenn für keine Gruppe von Patientinnen und Patienten bzw. Fallkonstellationen regelhaft von einer nicht nur auf Einzelfälle begrenzten Therapieänderung aufgrund von PET/CT-Befunden auszugehen wäre. In einem solchen Fall wäre die Durchführung der Hauptstudie nicht sinnvoll, da keine sinnvollen, hinreichend spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien benannt werden könnten. Insofern behält sich der G-BA die endgültige Beauftragung zu deren Durchführung vor. Der G-BA hält ein solches Ergebnis, dass keine Gruppe von Patientinnen und Patienten bzw. keine solchen Fallkonstellationen benannt werden können zwar für nicht überwiegend wahrscheinlich, jedoch ebenfalls nicht für ausgeschlossen.

3 Würdigung der Stellungnahmen

3.1 Stellungnahmeverfahren 2014

Eine umfassende und ins Einzelne gehende Auswertung der Stellungnahmen findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation. Insgesamt wurden 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 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 be-

schreiben. 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 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 (s. Zusammenfassende Dokumentation). 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 daraus 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 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 in bestimmten Maße auszugehen (wenn auch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie hier nur eine vorsichtige „Kann“-Empfehlung ausspricht), unbeschadet von unterschiedlichen Auffassungen über angemessene Vergütung von Leistungen über die der G-BA nicht befindet.

Zusätzlich wurde die PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom auch in den Leistungsumfang 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 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 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.

Der G-BA geht davon aus, dass mit dem - auch aufgrund der Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens - erheblich geänderten Richtlinienentwurf den Äußerungen der Stellungnehmenden umfänglich Rechnung getragen wurde. Nach fachlicher und rechtlicher Bewertung geht der G-BA ebenfalls auf der Grundlage von 1. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 1 VerfO davon aus, dass dennoch ein erneutes Stellungnahmeverfahren angezeigt ist, insbesondere da wesentliche Änderungen des Beschlussentwurfes zwar den Stellungnahmen Rechnung tragen, diese Änderungen aber nicht entsprechend 1. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO selbst von den Stellungnehmenden vorgeschlagen wurden.

3.2 Stellungnahmeverfahren 2015

[Stellungnahmeverfahren noch nicht durchgeführt]

4 Verfahrensablauf

[wird später eingefügt]

5 Bürokratiekosten

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.

6 Fazit

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, zumal auch entsprechend 2. Kapitel § 14 Abs. 4. VerfO eine zur Nutzenbewertung geeignete Studie auf der Grundlage der formulierten Eckpunkte geplant und durchgeführt werden kann. Diese Studie ist erforderlich, um die notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zu gewinnen.

Der G-BA sieht das Potenzial der PET; PET/CT zur Therapieentscheidung insbesondere darin, dass eine PET; PET/CT ggf. erforderlich sein könnte, um über die Durchführung und wesentliche Modalitäten einer Metastasenresektion bei Patientinnen und Patienten zu entscheiden, bei denen 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 wurde, ist gegenwärtig unklar. Daher ist eine Erprobungsstudie gemäß dieser Richtlinie durchzuführen.

Zunächst ist in einer Vorstudie zu klären, ob die PET/CT im Hinblick auf die Bestimmung der Therapie so eingesetzt werden kann, dass Gruppen von Patientinnen und Patienten beschrieben werden können, bei denen Therapieänderungen aufgrund von PET/CT-Befunden regelhaft erfolgen. Sofern solche Gruppen von Patientinnen und Patienten im Ergebnis der Vorstudie aufgewiesen werden können, ist im Rahmen der Hauptstudie zu klären, ob die Anwendung der PET/CT bei diesen Gruppen zu verbesserten Ergebnissen in patientenrelevanten Zielgrößen führt, um dadurch eine abschließende Bewertung des Nutzens zu ermöglichen.

7 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 Satz 4 VerfO

Es soll eine Schätzung der Kosten der Studiendurchführung (studienbedingter Mehraufwand der Studienzentren und zentrale Leistungen zur Durchführung der Studie, inklusive vorbereitenden Arbeiten, Monitoring, Auswertung und Veröffentlichung) durchgeführt werden. Diese soll, ausgehend vom Studienprotokoll, auf einer nachvollziehbaren Grundlage durchgeführt werden. In Bezug auf die Personalkosten sind dabei die dem Qualifikationsniveau der an der Durchführung der Studie Beteiligten (in Bezug auf die jeweils diesem Qualifikationsniveau zuzuordnenden Tätigkeiten) zuzurechnenden Vergütungen bzw. den Studienzentren entstehende Kosten zugrunde zu legen. Weitere, darüber hinausgehende, Zahlungen sind nicht zu berücksichtigen.

Da eine genaue Kostenkalkulation erst nach Erstellung des Studienprotokolls erfolgen kann, ist nur eine erste, sehr grob-orientierende Einschätzung möglich. Diese basiert auf zwei Kenngrößen: der erwarteten Zahl an Studienteilnehmern sowie den geschätzten Kosten pro Studienteilnehmer. In Bezug auf die erwartete Zahl der Studienteilneh-

mer wird von ungefähr 400 als grob-orientierende Vorabschätzung ausgegangen (entsprechend der Zahl der in die PETCAM-Studie (Moulton et al. 2014) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten).

Internen Abschätzungen zu Folge, die durch das IQWiG auf der Grundlage von Kostenschätzungen von Koordinationszentren klinischer Studien übermittelt wurden, könnten Kosten von rund 3.000 Euro pro Patientin oder Patient erwartet werden. Die erwarteten Kosten pro Patientin oder Patient für eine onkologische Phase III-Studie, mit vergleichsweise anspruchsvollen Designvoraussetzungen, wurden in einem anderen Kontext auf rund 5.000 US-Dollar geschätzt (Lewin Group 2005⁸, Exhibit ES-1). Berücksichtigt man zusätzlich einen Faktor von rund 0,7 für eine Umrechnung von US-Dollar in Euro und eine jährliche Inflationsrate von rund 3 (Daten aus 2003 auf 2014 hochgerechnet), so ergeben sich geschätzte Kosten pro Patientin oder Patient in einer grob-orientierenden Größenordnung von rund 4.550 Euro.

Für die durchzuführende Vorstudie wird ebenfalls von rund 400 Studienteilnehmern ausgegangen. Die Kosten pro Studienteilnehmer werden jedoch auf lediglich 1.000 bis 2.000 Euro geschätzt, da aufwändige Follow-Up-Verfahren voraussichtlich allenfalls in begrenztem Umfang notwendig sein werden. Die erwarteten Kosten der Vorstudie werden somit insgesamt auf 400.000 Euro bis 800.000 Euro geschätzt.

Mithin ergäben sich voraussichtlich, unter Berücksichtigung sehr erheblicher Unsicherheiten in Bezug auf viele Faktoren (u. a. Zahl der Studienzentren, Umfang der Dokumentation, Häufigkeit der Visiten, Intensität des Monitoring, Kosten für Probandenversicherungen, besondere gesetzliche Anforderungen etc.) Studienkosten (studienbedingter Mehraufwand bzw. Kosten der wissenschaftlichen Auswertung und Begleitung) zwischen rund 1,6 Millionen Euro und rund 2,6 Millionen Euro, die lediglich eine erste, grob-orientierende Größenordnung darstellen können.

⁸ The Lewin Group. 2005. Guidance document for implementing effective cancer clinical Trials. <http://accrualnet.acscreativeclients.com/resources/GuidanceDocument.pdf> (Zugriff: 01.10.2013)

B-3.4 Unterlagen zur Information der Stellungnehmer (Position DKG/PatV)

Position DKG/PatV



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschlussentwurf

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 die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird nach Nummer [3.5] folgende Nummer [3.6] angefügt:

„[3.6]. Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidierten 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

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 Potenzialverwertung zum Zeitpunkt der Erstellung der Aussetzungs- und Erprobungsrichtlinien.....	4
3. Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4. Bürokratiekostenermittlung	11
5. Verfahrensablauf	11
6. Fazit	11

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 nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA 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.

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 bis zu diesem Zeitpunkt die Beratungen noch nicht aufgenommen bzw. noch nicht abgeschlossen worden sind, bis zu drei Indikationen zum Einsatz der PET; PET/CT auszuwählen, die für eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl der Indikationen wurden die Beratungen fortgesetzt; im Übrigen wurden mit selbigem Beschluss die Beratungen zu allen anderen der 13 Indikationen ruhend gestellt.

Auf dieser Grundlage hat der G-BA die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ (KRK) ausgewählt und eine diesbezügliche Beratung weitergeführt. 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 rezidivierten 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 Erprobungsrichtlinien erarbeitet. In einer Erprobungsrichtlinie sollte die Bedeutung des PET; PET-CT beim rezidivierten 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 aus.

Grundlage dieses Beschlussvorhabens 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 sind, für die gegenständliche Methode als erfüllbar und angemessen erschien. Die Aussetzungs- und Erprobungsrichtlinien wurden in der Erwartung erstellt, die vorhandene Evidenzlücke mit einer Studie des G-BA zu schließen.

Dieses Beschlussvorhaben wurde 2014 in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 7d Satz 1 vor den jeweils abschließenden Entscheidungen des G-BA eingebracht und die eingegangenen Stellungnahmen im weiteren Verlauf gewürdigt. Nach der Auswertung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens kam der G-BA zu der Schlussfolgerung, dass die ursprünglich angedachten Beschlussfassungen aus verschiedenen Gründen nicht sachgerecht sind.

Im Fazit werden die Beschlüsse zur Aussetzung und zu den Erprobungsrichtlinien zurückgezogen und ein Beschluss für ein Belassen der Methode „PET; PET-CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom“ angestrebt. 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 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 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.¹ 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.²

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes³ 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 KRK auf, sodass die Nachsorge nach der Tumorentfernung in der Regel bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt wird.

2.3 Evidenzlage und Potenzialverwertung zum Zeitpunkt der Erstellung des Aussetzungsbeschlusses und Erprobungsrichtlinien

¹ 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.

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>.

³ Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe, 2013), Gesundheitsberichterstattung des Bundes

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)⁴ aus dem Jahre 2013, ein systematisches Review von Lu et al. 2013⁵ 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 Ausführungen zur S3-Leitlinie angefügt.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kommt 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 nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich diese höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. 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 sie 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,⁶ 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 schlussfol-

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

⁵ 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

⁶ 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.

gern, 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 Abstrakt erhältlich.⁷ 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 schliesse nur Patienten mit Verdacht auf Rezidiv ein und überprüfe 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 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 RO-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-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie dafür einzusetzen sind (S. 184). Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{9,10} 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 Network**⁴ vom November 2013 kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2003, 125(4): p. 1235-45.

vorgenannte 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/innen 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 und/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 (Carcinoembryonales Antigen) 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

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 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 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 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 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 würde 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 ggf. 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,¹¹ 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 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 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.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse erfolgte eine Potenzialbewertung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerfO. Demnach 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. 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 bereits zwei durchgeführter randomisierter Studien wurde angenommen, dass bessere patientenrelevante Endpunkte bei Diagnostik und Behandlung des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms unter Verwendung der

¹¹ 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.

PET; PET/CT zur Entscheidungsfindung über die weitere Therapie resultieren könnten - dies insbesondere bezogen auf eine mögliche bzw. erfolversprechende Resektion von Leber- und/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 vorlagen¹² 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. Kapitel § 13 Abs. 2 der VerO 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 Erprobungsrichtlinien 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 hinreichend belegt 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 notwendigen 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 VerO nicht in Betracht gezogen wurde.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens und eingehender Prüfung und Befassung mit den ebenso umfänglichen wie differenzierten Stellungnahmen rücken die vorab in der Expertenanhörung und in den Entwürfen von DKG und PatV explizit benannten Zweifel an einer Aussetzung mit dem Ziel der Erprobung immer mehr in den Vordergrund, so dass selbst der Kompromiss für eine Erprobung mit Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns nicht angemessen erscheint. Mit großem Nachdruck wird die Erprobung von zahlreichen Stellungnehmern nunmehr für fachlich und ethisch äußerst zweifelhaft erachtet.

Wie im Kapitel zur Würdigung der Stellungnahmen ausführlich dargelegt, ist es dringend geboten, die im Stellungnahmeverfahren und in der Expertenanhörung genannten Ausführungen einschließlich der erheblichen Zweifel an der Erprobung mit zugrundeliegender Aussetzung insbesondere hinsichtlich Indikation, Studiendesign und Endpunkten zu berücksichtigen; so ist bereits im Vorfeld zu antizipieren, dass wegen fraglicher wissenschaftlicher Erforderlichkeit, ethischer Bedenken, mangelnder Durchführbarkeit, Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit die Erprobung scheitern könnte. Die Kritik im Stellungnahmeverfahren greift vorab aufgeführte Zweifel auf, so dass aus Sicht der DKG und PatV der geplante Aussetzungsbeschluss mit dem Ziel, darauf aufbauend eine Erprobung zu veranlassen, nicht länger vertretbar ist. In den für das Stellungnahmeverfahren vorliegenden Beschlussentwürfen wurde von DKG und PatV bereits im Vorfeld angeführt, dass vorhandene Bedenken im weiteren Verfahrensverlauf und insbesondere nach dem Stellungnahmeverfahren 2014 zu prüfen sind.

¹² Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröder-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.

Nachfolgend werden die Hauptkritikpunkte – auch unter Einbezug der jüngst am 25.09.2014 stattgefundenen, mündlichen Anhörung der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens – stichpunktartig zusammengefasst, wobei die mündliche Anhörung eine noch stärkere Distanzierung von der Erprobung zeigte. Insbesondere folgende Argumente wurden aufgeführt, die eine Erprobungsstudie für nicht sachgerecht einschätzen lassen:

- Der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET ist bereits auf Evidenzstufe IIa nachgewiesen. Es bleiben lediglich Restunsicherheiten auf Evidenzstufe Ib (RCT), wobei diese Ergebnisse ebenfalls in Richtung Nutzen weisen, so dass die vorliegende Evidenz entsprechende Leitlinienempfehlungen begründet.
- Die wissenschaftliche Fragestellung ist äußerst zweifelhaft, da die Indikation bereits jetzt als gegeben erachtet wird. Entsprechend wird die Anwendung der PET-Diagnostik in zahlreichen internationalen und nationalen Leitlinien als Option empfohlen, wie im Kapitel zur Würdigung der Stellungnahmen eingehend beschrieben ist.
- Die PET/PET-CT wird ohnehin nur bei einem Teil der Patienten mit rezidivierendem Kolonkarzinom erbracht, nämlich dann, wenn die Standarddiagnostik nicht ausreichend aussagekräftig ist und Unsicherheiten bezüglich der weiteren Behandlung verbleiben.
- 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.^{13,14} Die PET-Diagnostik stellt international somit eine Standarddiagnostik dar; dies spiegelt sich z.B. auch in der Aussage der DGN wider, dass eine europaweite RCT zur zweiten Fragestellung, dem unklaren CEA-Anstieg bei Rezidivverdacht, bereits versucht worden sei, durchzuführen. Das Vorhaben sei gescheitert, da der Verzicht auf die PET-Diagnostik im Kontrollarm eine Versorgung unterhalb des Standards bedeutet hätte, die nicht akzeptiert worden sei.
- Die Randomisierung im Rahmen einer potentiellen Erprobungsstudie in einen Studienarm mit und ohne PET ist ethisch kaum vertretbar.
- Auch Vergleichsinterventionen wie CT und MRT wurden nicht in dieser Weise geprüft, so dass keine validierte Vergleichsintervention verfügbar ist.
- Bei Untersuchung einer multimodalen Intervention zur diagnostisch-therapeutischen Einheit können nur dann spezifische PET-Effekte herausgearbeitet werden, wenn alle anderen Maßnahmen, insbesondere die Therapien, bei allen Studienpatienten einheitlich durchgeführt werden; dies ist angesichts des heterogenen Patientenkollektivs in der Rezidivsituation schwierig zu gewährleisten, so dass die Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Studie fraglich ist.
- Die in den Beschlussentwürfen vorgesehenen therapeutischen Endpunkte - insbesondere die „Mortalität“ ist nicht nur medizinisch fraglich (da durch Diagnostik nicht erreichbar), sondern gleichermaßen nicht praktikabel (allenfalls Nichtunterlegenheitsstudie mit Einsparung überflüssiger Operationen, die aber große Patientenzahlen benötigt).

¹³ 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).

¹⁴ Medicare National Coverage Determinations Manual. 2014. Internet: http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/downloads/ncd103c1_part4.pdf (Zugriff: 11.09.2014)

- Studien auf niedrigerer Evidenz als RCT durchzuführen, würden die Frage aufwerfen, ob damit auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau die Restunsicherheiten höherer Evidenzstufen ausgeräumt werden können, um eine Nutzenbewertung unter diesen Bedingungen abzuschließen. Auch wenn das Problem der Randomisierung bei einer beobachtenden Studie umgangen würde, bliebe das Problem bestehen, aus einer weiterhin multimodalen Intervention spezifische PET-Effekte herausarbeiten zu können.

4. 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.

5. Verfahrensablauf

[Hinweis GF: wird nachgetragen]

6. Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss zu folgender Entscheidung gelangt: Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit beruht im Wesentlichen auf dem IQWiG-Bericht zur PET bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (KRK) von 2012, der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom, dem systematischen Review von Lu et al. 2013¹⁵ und der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie auf der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 im G-BA und den umfangreichen Stellungnahmen der wissenschaftlichen Fachwelt. Wissenschaftliche Restunsicherheiten, die zur Erarbeitung von Beschlussentwürfen für eine Aussetzung samt Erprobung geführt hatten, sind angesichts dieses kritischen Stellungnahmeverfahrens akzeptabel, um ein Belassen in der stationären Versorgung bzw. Aufnahme in den gesetzlichen ambulanten Leistungskatalog zu begründen. Dem ist hinzuzufügen, dass zahlreiche internationale Leitlinien explizite Empfehlungen zur Anwendung des Verfahrens aussprechen, so dass die PET; PET/CT in zahlreichen Ländern seit vielen Jahren differenziert eingesetzt und vergütet wird. Der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET; PET/CT ist auf Evidenzstufe IIa bereits nachgewiesen, es verbleiben lediglich Restunsicherheiten auf Evidenzstufe Ib (RCT), wobei diese Studienergebnisse ebenfalls in Richtung Nutzen weisen, sodass angesichts fraglicher wissenschaftlicher Erforderlichkeit und Umsetzbarkeit keine Erprobung, sondern der Einschluss bzw. das Belassen in der Versorgung geboten ist – zumal auch das IQWiG die überlegende Testgüte bestätigt.

In der Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer erforderlichen Behandlungsalternative ist der Nutzen somit hinreichend belegt. Die Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom stellt bereits jetzt eine erforderliche Behandlungsalternative dar und ist als GKV-Leistung in der stationären Versorgung zu belassen und in der ambulanten Versorgung einzuführen.

¹⁵ 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

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Position DKG/PatV
15.10.2015



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschlussentwurf

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 die Anlage I (anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) wird unter 14. in §1 nach Nummer [6] folgende Nummer [7] angefügt:

„[3.6]. Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierten 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

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. mmmmm 201x

Inhalt

1. Rechtsgrundlagen	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1 Hintergrund	3
2.2 Medizinische Grundlagen.....	4
2.3 Evidenzlage und Potenzialverwertung zum Zeitpunkt der Erstellung der Aussetzungs- und Erprobungsrichtlinien.....	4
3. Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4. Bürokratiekostenermittlung	11
5. Verfahrensablauf	11
6. Fazit	11

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.

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 bis zu diesem Zeitpunkt die Beratungen noch nicht aufgenommen bzw. noch nicht abgeschlossen worden sind, bis zu drei Indikationen zum Einsatz der PET; PET/CT auszuwählen, die für eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl der Indikationen wurden die Beratungen fortgesetzt; im Übrigen wurden mit selbigem Beschluss die Beratungen zu allen anderen der 13 Indikationen ruhend gestellt.

Auf dieser Grundlage hat der G-BA die Indikation „rezidivierendes kolorektales Karzinom“ (KRK) ausgewählt und eine diesbezügliche Beratung weitergeführt. 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 rezidivierten 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 Erprobungsrichtlinien erarbeitet. In einer Erprobungsrichtlinie sollte die Bedeutung des PET; PET-CT beim rezidivierten 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 aus.

Grundlage dieses Beschlussvorhabens 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 sind, für die gegenständliche Methode als erfüllbar und angemessen erschien. Die Aussetzungs- und Erprobungsrichtlinien wurden in der Erwartung erstellt, die vorhandene Evidenzlücke mit einer Studie des G-BA zu schließen.

Dieses Beschlussvorhaben wurde 2014 in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 7d Satz 1 vor den jeweils abschließenden Entscheidungen des G-BA eingebracht und die eingegangenen Stellungnahmen im weiteren Verlauf gewürdigt. Nach der Auswertung des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens kam der G-BA zu der Schlussfolgerung, dass die ursprünglich angedachten Beschlussfassungen aus verschiedenen Gründen nicht sachgerecht sind.

Im Fazit werden die Beschlüsse zur Aussetzung und zu den Erobungsrichtlinien zurückgezogen und ein Beschluss für ein Belassen der Methode „PET; PET-CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom“ angestrebt. 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 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 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.¹ 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.²

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes³ 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 KRK auf, sodass die Nachsorge nach der Tumorentfernung in der Regel bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt wird.

2.3 Evidenzlage und Potenzialverwertung zum Zeitpunkt der Erstellung des Aussetzungsbeschlusses und Erprobungsrichtlinien

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)⁴ aus dem Jahre 2013, ein systematisches Review von

¹ 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.

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>.

³ Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe, 2013), Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2013): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2/2014. NCCN.org.

Lu et al. 2013⁵ 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 Ausführungen zur S3-Leitlinie angefügt.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kommt 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 nach der Wertigkeit der PET-Technologie unbeantwortet, wie sich diese höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. 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 sie 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,⁶ 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 Abstrakt erhältlich.⁷

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ 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.

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 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 RO-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-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie dafür einzusetzen sind (S. 184). Dazu werden in der S3-Leitlinie zwei Übersichtsarbeiten angeführt.^{9,10} 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 Network**⁴ vom November 2013 kommt zu ähnlichen Empfehlungen wie die vorgenannte 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/innen mit (1.) bestätigtem Rezidiv um das Kollektiv mit KRK nach RO-Resektion und Rezidiv in Form von Fernmetastasen (insbesondere Lebermetastasen), welche nach konventioneller Diagnostik bereits bestätigt worden

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Annovazzi, A., et al., 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 2003, 125(4): p. 1235-45.

sind (CT von Thorax, Abdomen und Becken, MRT und/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 (Carcinoembryonales Antigen) 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

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 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 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 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 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 ggf. 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,¹¹ 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.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse erfolgte eine Potenzialbewertung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 3 VerFO. Demnach 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. 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 bereits zwei durchgeführter randomisierter 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- und/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

¹¹ 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.

zur Bildgebung mit PET bzw. PET/CT vorlagen¹² und eine Studie somit grundsätzlich machbar erschien.

In den Erprobungsstudien sollte eine diagnostisch-therapeutische Vorgehensweise unter Einchluss 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 der 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 Erprobungsrichtlinien 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 hinreichend belegt 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 notwendigen 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

Nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens und eingehender Prüfung und Befassung mit den ebenso umfänglichen wie differenzierten Stellungnahmen rücken die vorab in der Expertenanhörung und in den Entwürfen von DKG und PatV explizit benannten Zweifel an einer Aussetzung mit dem Ziel der Erprobung immer mehr in den Vordergrund, so dass selbst der Kompromiss für eine Erprobung mit Öffnungsklauseln hinsichtlich des Studiendesigns nicht angemessen erscheint. Mit großem Nachdruck wird die Erprobung von zahlreichen Stellungnehmern nunmehr für fachlich und ethisch äußerst zweifelhaft erachtet.

Wie im Kapitel zur Würdigung der Stellungnahmen ausführlich dargelegt, ist es dringend geboten, die im Stellungnahmeverfahren und in der Expertenanhörung genannten Ausführungen einschließlich der erheblichen Zweifel an der Erprobung mit zugrundeliegender Aussetzung insbesondere hinsichtlich Indikation, Studiendesign und Endpunkten zu berücksichtigen; so ist bereits im Vorfeld zu antizipieren, dass wegen fraglicher wissenschaftlicher Erforderlichkeit, ethischer Bedenken, mangelnder Durchführbarkeit, Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit die Erprobung scheitern könnte. Die Kritik im Stellungnahmeverfahren greift vorab aufgeführte Zweifel auf, so dass aus Sicht der DKG und PatV der geplante Aussetzungsbeschluss mit dem Ziel, darauf aufbauend eine Erprobung zu veranlassen, nicht länger vertretbar ist. In den für das Stellungnahmeverfahren vorliegenden Beschlussentwürfen wurde von DKG und PatV bereits im Vorfeld angeführt, dass vorhandene Bedenken im weiteren Verfahrensverlauf und insbesondere nach dem Stellungnahmeverfahren 2014 zu prüfen sind.

Nachfolgend werden die Hauptkritikpunkte – auch unter Einbezug der jüngst am 25.09.2014 stattgefundenen, mündlichen Anhörung der Fachgesellschaften im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens – stichpunktartig zusammengefasst, wobei die mündliche Anhörung eine noch stärkere Distanzierung von der Erprobung zeigte. Insbesondere folgende Argumente wurden aufgeführt, die eine Erprobungsstudie für nicht sachgerecht einschätzen lassen:

¹² Scheibler F, Zumbé P, Janssen I, Viebahn M, Schröder-Günther M, Grossefingler 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.

- Der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET ist bereits auf Evidenzstufe IIa nachgewiesen. Es bleiben lediglich Restunsicherheiten auf Evidenzstufe Ib (RCT), wobei diese Ergebnisse ebenfalls in Richtung Nutzen weisen, so dass die vorliegende Evidenz entsprechende Leitlinienempfehlungen begründet.
- Die wissenschaftliche Fragestellung ist äußerst zweifelhaft, da die Indikation bereits jetzt als gegeben erachtet wird. Entsprechend wird die Anwendung der PET-Diagnostik in zahlreichen internationalen und nationalen Leitlinien als Option empfohlen, wie im Kapitel zur Würdigung der Stellungnahmen eingehend beschrieben ist.
- Die PET/PET-CT wird ohnehin nur bei einem Teil der Patienten mit rezidivierendem Kolonkarzinom erbracht, nämlich dann, wenn die Standarddiagnostik nicht ausreichend aussagekräftig ist und Unsicherheiten bezüglich der weiteren Behandlung verbleiben.
- 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.^{13,14} Die PET-Diagnostik stellt international somit eine Standarddiagnostik dar; dies spiegelt sich z.B. auch in der Aussage der DGN wider, dass eine europaweite RCT zur zweiten Fragestellung, dem unklaren CEA-Anstieg bei Rezidivverdacht, bereits versucht worden sei, durchzuführen. Das Vorhaben sei gescheitert, da der Verzicht auf die PET-Diagnostik im Kontrollarm eine Versorgung unterhalb des Standards bedeutet hätte, die nicht akzeptiert worden sei.
- Die Randomisierung im Rahmen einer potentiellen Erprobungsstudie in einen Studienarm mit und ohne PET ist ethisch kaum vertretbar.
- Auch Vergleichsinterventionen wie CT und MRT wurden nicht in dieser Weise geprüft, so dass keine validierte Vergleichsintervention verfügbar ist.
- Bei Untersuchung einer multimodalen Intervention zur diagnostisch-therapeutischen Einheit können nur dann spezifische PET-Effekte herausgearbeitet werden, wenn alle anderen Maßnahmen, insbesondere die Therapien, bei allen Studienpatienten einheitlich durchgeführt werden; dies ist angesichts des heterogenen Patientenkollektivs in der Rezidivsituation schwierig zu gewährleisten, so dass die Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Studie fraglich ist.
- Die in den Beschlussentwürfen vorgesehenen therapeutischen Endpunkte - insbesondere die „Mortalität“ ist nicht nur medizinisch fraglich (da durch Diagnostik nicht erreichbar), sondern gleichermaßen nicht praktikabel (allenfalls Nichtunterlegenheitsstudie mit Einsparung überflüssiger Operationen, die aber große Patientenzahlen benötigt).
- Studien auf niedrigerer Evidenz als RCT durchzuführen, würden die Frage aufwerfen, ob damit auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau die Restunsicherheiten höherer Evidenzstufen ausgeräumt werden können, um eine Nutzenbewertung unter diesen Bedingungen abzuschließen. Auch wenn das Problem der Randomisierung bei einer beobachtenden Studie umgangen würde, bliebe das Problem bestehen, aus einer weiterhin multimodalen Intervention spezifische PET-Effekte herausarbeiten zu können.

¹³ 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).

¹⁴ Medicare National Coverage Determinations Manual. 2014. Internet: http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/downloads/ncd103c1_part4.pdf (Zugriff: 11.09.2014)

4. 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.

5. Verfahrensablauf

[Hinweis GF: wird nachgetragen]

6. Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss zu folgender Entscheidung gelangt: Die Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit beruht im Wesentlichen auf dem IQWiG-Bericht zur PET bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom (KRK) von 2012, der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom, dem systematischen Review von Lu et al. 2013¹⁵ und der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie auf der Expertenanhörung mit Vertretern verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vom 15.08.2013 im G-BA und den umfangreichen Stellungnahmen der wissenschaftlichen Fachwelt. Wissenschaftliche Restunsicherheiten, die zur Erarbeitung von Beschlussentwürfen für eine Aussetzung samt Erprobung geführt hatten, sind angesichts dieses kritischen Stellungnahmeverfahrens akzeptabel, um ein Belassen in der stationären Versorgung bzw. Aufnahme in den gesetzlichen ambulanten Leistungskatalog zu begründen. Dem ist hinzuzufügen, dass zahlreiche internationale Leitlinien explizite Empfehlungen zur Anwendung des Verfahrens aussprechen, so dass die PET; PET/CT in zahlreichen Ländern seit vielen Jahren differenziert eingesetzt und vergütet wird. Der Nutzen zur überlegenen Testgüte der PET; PET/CT ist auf Evidenzstufe IIa bereits nachgewiesen, es verbleiben lediglich Restunsicherheiten auf Evidenzstufe Ib (RCT), wobei diese Studienergebnisse ebenfalls in Richtung Nutzen weisen, sodass angesichts fraglicher wissenschaftlicher Erforderlichkeit und Umsetzbarkeit keine Erprobung, sondern der Einschluss bzw. das Belassen in der Versorgung geboten ist – zumal auch das IQWiG die überlegene Testgüte bestätigt.

In der Gesamtabwägung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer erforderlichen Behandlungsalternative ist der Nutzen somit hinreichend belegt. Die Positronenemissionstomographie (PET; PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom stellt bereits jetzt eine erforderliche Behandlungsalternative dar und ist als GKV-Leistung in der stationären Versorgung zu belassen und in der ambulanten Versorgung einzuführen.

¹⁵ 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

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-4 Stellungnahmen

Die Stellungnahmen zu den Änderungen der KHMe-RL, der MVV-RL und zur Erp-RL sind gemeinsam abgebildet. Soweit sich Änderungen in den jeweiligen Beschlussentwürfen ergeben, sind diese in der Spalte „Beschlussentwürfe“ bzw. zusammengefasst in Kap. B-5 jeweils gesondert dargestellt.

B-4.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Grundsätzlich sind nur solche Ausführungen aus den Stellungnahmen in den nachstehenden Tabellen abgebildet, die Änderungsvorschläge oder Kommentare zu den Beschlussentwürfen enthalten sowie die zugehörigen Begründungen; Ausführungen, wie z. B. solche, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben, werden dementsprechend nicht dargestellt. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind am Ende dieses Dokuments abgebildet.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
BÄK	Die Bundesärztekammer hatte bereits mehrfach Stellungnahmen zur Anwendung der Methode PET/PET-CT abgegeben, zuletzt am 23.05.2014. Darin hatte die Bundesärztekammer zum Ausdruck gebracht, die Infragestellung der Methode vor dem Hintergrund des Nutzens für die Patientinnen und Patienten und die teilweisen Schlussfolgerungen des G-BA bezüglich der Zulassung in der Versorgung nur bedingt nachvollziehen zu können. Vor diesem Hintergrund sieht die Bundesärztekammer keinen Mehrwert in der Durchführung der vorgeschlagenen Erprobungsstudie. Aus Sicht der Bundesärztekammer gehört die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in den für die Versorgung von Patientinnen und Patienten erforderlichen Katalog von Methoden.	Position DKG/PatV	
		Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
		Position GKV-SV/KBV	
		Die Bewertung des Stellungnehmenden wird nicht geteilt.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
SSK	Hinweis GF: Die SSK hat erneut ihre Stellungnahme von 2014 vorgelegt; s. Kap. C	s. Kapitel C	
DGHO	Die DGHO begrüßt grundsätzlich die Initiative des	Position DKG/PatV	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	G-BA zur Erprobung von PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom.	<p>Diese grundsätzliche Begrüßung wird im weiteren Verlauf des Stellungnahmeverfahrens dahingehend relativiert, als dass sich klar herausstellt, dass sich diese Zustimmung nicht auf die vorgelegten wesentlichen Eckpunkte der Erprobungsstudie bezieht.</p> <p>Es stellt sich im weiteren Verlauf auch heraus, dass sich mit den von der DGHO vorstellbaren Eckpunkten aber auch nicht wirklich die vorhandene Evidenzlücke schließen lassen würde.</p> <p>Daher sehen DKG/PatV auch die Stellungnahme der DGHO letztendlich als Zustimmung zu ihrem Beschlussentwurf an.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
		Position GKV-SV/KBV	
		Die Befürwortung der Erprobung wird zur Kenntnis genommen.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
	<p>Endpunkte</p> <p>Wir begrüßen den Endpunkt „Änderung des Behandlungsverhaltens“ in der Vorstudie. Er ist ein valider Endpunkt, in seiner Erreichbarkeit ist er realistischer als das Gesamtüberleben.</p>	Position DKG/PatV	
		s. Würdigung zum ersten DGHO-Aspekt.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
		Position GKV-SV/KBV	
		Die Befürwortung des Endpunktes zur Änderung der Behandlung wird zur Kenntnis genommen. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass dieser für die ggf. durchzuführende Hauptstudie nicht als wesentlich patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten ist.	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
	Einschlusskriterien	Position DKG/PatV	
		s. Würdigung zum ersten DGHO-Aspekt.	Aufgrund der vor-

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	Die erfolgreiche R0-Resektion ist als Einschlusskriterium vorgesehen. Das erwünschte ärztliche Verhalten bei Verdacht auf Rezidiv ist die Erstellung eines Gesamttherapiekonzeptes vor dem ersten Behandlungsschritt. Es sollte klargestellt werden, dass hier nicht die Resektion eines Lokalrezidivs gemeint ist.	<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Stellungnehmende schätzt die Intention bzw. den Bezugspunkt der Richtlinie richtig ein. Eine weitere Klarstellung in der Formulierung der Richtlinie ist nicht erforderlich.</p>	<p>getragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Verblindung</p> <p>Diese Vorgabe ist aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll. Praktisch ist sie wohl nicht durchzuhalten, z. B. wenn ein Patient wegen des PET-Ergebnisses nicht operiert wurde.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>s. Würdigung zum ersten DGHO-Aspekt.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>In der Erprobungsstudie kann die Verblindung nur unter Rücksicht auf die praktischen Umsetzungsmöglichkeiten erfolgen. Dies ist in der Richtlinie auch so vorgesehen.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Dauer</p> <p>Ein Abschluss der Hauptstudie innerhalb von 5 Jahren erscheint uns völlig unrealistisch beim Endpunkt Überlebenszeit.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>s. Würdigung zum ersten DGHO-Aspekt.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Eine genaue Festlegung, welche Beobachtungszeiträume in der ggf. durchzuführenden Hauptstudie erforderlich sein werden, ist gegenwärtig nicht möglich. Es sei darauf verwiesen, dass die Überlebenszeit nicht notwendig als (primäre) Zielgröße in der Hauptstudie durch die Richtlinie vorgegeben wird.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Beteiligte Zentren</p> <p>Angesichts der zu erwartenden Patientenzahlen, der Erfahrung mit Studien in vergleichbarer Indikation und der Zurückhaltung relevanter Fachgesellschaften (siehe Stellungnahme DGVS) ist eine ausreichende Rekrutierung nur in Deutschland nicht ausreichend.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>s. Würdigung zum ersten DGHO-Aspekt und: Eine Erprobungsstudie des G-BA ist prinzipiell nur auf Deutschland begrenzt. Auch diese Einschätzung, die Studie könne an mangelnder Rekrutierbarkeit scheitern, unterstützt die Position von DKG/PatV, die die bereits vorhandene Evidenz als bestmögliche Evidenz betrachtet und daher für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die erforderliche Patientenzahl ist weder abschließend genau bestimmt, noch ist abzuleiten, weshalb diese Patientenzahl in Deutschland nicht erreicht werden kann und welche Rekrutierungszeiträume hierfür erforderlich sein werden.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Kosten</p> <p>Die Kostenschätzung für die Vorstudie von 1.000 – 2.000 Euro/Patient ist unrealistisch niedrig. Sie entspricht in keiner Weise den Erfahrungen anderer multizentrischer Studien in vergleichbarer Indikation.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Da seitens der DKG/PatV kein Konzept für eine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt worden ist, entfällt hier eine entsprechende Würdigung.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Notwendig handelt es sich hier um eine Abschätzung, die jedoch im bezeichneten Rahmen nach fachlicher Einschätzung als durchaus realistisch einzuschätzen sein dürfte. Es sei darauf verwiesen, dass in der Vorstudie</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
		keine Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgen muss und dass diese Kostenschätzung die Behandlungsleistungen (insbesondere auch die Kosten der Durchführung der PET/CT) nicht umfasst.	keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DGIM DGVS	Im Gegensatz zum GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vertreten wir die Auffassung, dass der Nutzen der PET Diagnostik in der Rezidiverkennung hinreichend belegt ist und die PET Diagnostik hier Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Wir stimmen mit der Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) überein, dass eine Erprobung nicht durchzuführen ist, da der Nutzen der Methode bereits hinreichend belegt ist. Weder auf Grundlage der zitierten Studien (Ruers et al. (2009), Moulton et al. (2014)) noch auf der Grundlage der Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens 2014 ist gesichert, ob und welche Gruppen von Patienten von einer PET/CT in der genannten Indikation einen Nutzen erwarten könnten. Der G-BA hat daraus die Notwendigkeit eines zweistufigen Vorgehens gefolgert. Doch sind bereits jetzt Gruppen von Patientinnen und Patienten identifiziert, die von dem PET/CT in der Indikation profitieren, so dass eine Prüfung in einer Vor- und Hauptstudie nicht notwendig erscheint.	Position DKG/PatV	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
		Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV und arbeitet auch richtig heraus, dass das Stellungnahmeverfahren von 2014 keinerlei Legitimation für die gegenläufige Position liefert.	
		Position GKV-SV/KBV	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
		Dem Stellungnehmenden wird widersprochen: Die von diesem zitierten Studien zeigen gerade nicht, dass Patientengruppen einen Nutzen der PET/CT erwarten können.	
Die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom stellt bereits jetzt eine Behandlungsalternative dar und ist als GKV-Leistung in der stationären Versorgung zu belassen und in der ambulanten Versorgung einzuführen.	Position DKG/PatV	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.	
Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV.			
Position GKV-SV/KBV			

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
		Dem Stellungnehmenden wird widersprochen, da der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist.	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DGK	Die Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie kommt nach Prüfung der aktuellen Datenlage zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung des Nutzens der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom derzeit noch nicht möglich ist und hält deshalb die im Beschlussentwurf des GBA vom 21.10.2015 formulierte Studie für erforderlich.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese zunächst als Zustimmung zur Erprobungsstudie zu wertende Stellungnahme wird im weiteren Verlauf des Stellungnahmeverfahrens dahingehend relativiert, als dass Gesamtüberleben nicht als adäquater primärer Endpunkt zu werten ist und eher an eine „Erhebungsstudie“ mit dem Endpunkt Therapiemanagementänderung gedacht wird. Da DKG/PatV der Meinung sind, dass mit solch einer Studie die vorhandene Evidenzlücke nicht geschlossen werden kann, ergibt sich keine Änderung in ihrer Position.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Aussage des Stellungnehmenden wird begrüßt.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
DGN	Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) hat bereits im Jahr 2014 eine ausführliche Stellungnahme zu diesem Themenbereich abgegeben und an einer Anhörung teilgenommen. Wie Sie uns mitteilen, interpretieren die Bänke bzw. die Patientenvertretung im G-BA die Aussagen in den Stellungnahmen der zu beteiligenden Fachgesellschaften unterschiedlich. An unserem Standpunkt und den Kritikpunkten hat sich allerdings nichts Grundlegendes geändert. Im Sommer 2015 erfolgten Änderungen des § 135 und des § 137e SGB V, die eine Beschleunigung der Nutzenbewertung im G-BA auf	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV und arbeitet auch richtig heraus, dass das Stellungnahmeverfahren von 2014 keinerlei Legitimation für die gegensätzliche Position liefert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Äußerungen des Stellungnehmenden zu gesetzlichen Regelungen werden nicht kommentiert. Es sei darauf verwiesen, dass die Aufführung der PET/CT im Rahmen zu Richtlinien in der ASV – vergleichbar der möglichen Leistungserbringung in der Krankenhausversorgung – keine Anerkennung</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>eine Bearbeitungszeit von in der Regel 3 Jahren bewirken sollen. Das hier geübte Vorgehen des GKV-SV und der KBV bewirkt eine weitere Verzögerung der Bearbeitung, die dem kürzlich dokumentierten Willen des Gesetzgebers entgegensteht. Durch den Einschluss der PET/CT in den Sektor der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) dokumentiert der G-BA, dass er den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom als belegt ansieht. Eine abweichende Bewertung für die vertragsärztliche Versorgung bzw. im Sektor der Krankenhausbehandlung wäre widersinnig zum ASV-Beschluss. Insofern sind GKV-SV und KBV angehalten, ihre Vorgehensweise kritisch zu reflektieren. Wie in den Anhörungen am 25. September 2014 unzweifelhaft von den beteiligten Wissenschaftlern dargelegt wurde, ist eine randomisierte Studie in den hier betrachteten Indikationsfeldern unter anderem wegen der Vorenthaltung von etablierter Versorgung nicht durchführbar.</p>	<p>des Nutzens der Methode voraussetzt. Folgerichtig muss eine Überprüfung der Methode auch nach deren faktischer Verfügbarkeit möglich sein und das hierzu notwendige Erkenntnisniveau kann hierdurch nicht grundsätzlich beschränkt werden.</p>	<p>keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Selektion der Patientenkollektive: Die in der Position GKV/KBV dargestellte Version des Beschlussentwurfes zur Erprobungs-Richtlinie (Ihre Anlage 1) sieht in § 3 die Untersuchung eines für die praktische klinische Situation inadäquaten Patientenkollektivs vor. Es ist nicht sinnvoll, lediglich Patienten zu betrachten, bei denen ein Rezidiv bereits durch die Symptomatik und klinische Untersuchungen festgestellt wurde. Im klinischen Alltag profitieren diejenigen Patienten am meisten von einer PET/CT-Diagnostik, bei denen frühzeitig aufgrund eines Tumormarker-Anstieges (z. B. CEA) oder durch sonstige bildgebende Befunde ein Rezidiv festgestellt und in kurativer Intention vorzugsweise chirurgisch versorgt werden kann. Die vorgeschlagene Eingrenzung des Patientenkollektivs ist also</p>	<p>Position DKG/PatV s. Würdigung zum ersten DGN-Aspekt Da DKG/PatV keine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt haben, entfällt an dieser Stelle die explizite Würdigung der Kritik an den geplanten Eckpunkten der anderen Bänke.</p> <p>Position GKV-SV/KBV Die Suche nach noch nicht manifesten Rezidiven ist nicht von den Beratungsanträgen umfasst und es kann hierzu weder ein Beschluss gefasst, noch eine Erprobung durchgeführt werden.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	unpassend.		
	<p>Existenz einer prospektiv randomisierten Nachsorge-Studie: Wir möchten erneut darauf hinweisen, dass es bereits eine prospektiv randomisierte Studie (RCT) zur PET-Diagnostik in der Nachsorge von kolorektalen Karzinomen gab. Sobhani et al. untersuchten zu definierten Zeitpunkten nach kurativer Therapie insgesamt 130 Patienten, welche randomisiert wurden bezüglich konventioneller Nachsorge oder zusätzlicher FDG-PET-Untersuchung [1]. Die Patientengruppe im PET-Arm profitierte durch die PET, weil ein Rezidiv signifikant früher diagnostiziert wurde (12,1 versus 15,4 Monate, p=0,01). Die mittels PET detektierten Rezidive konnten signifikant häufiger mit einer R0- Resektion behandelt werden (10 von 25 versus 2 von 21 Patienten, p<0,01). Man weiß, dass in der Rezidiv-Situation ein anschließender R0-Status nach erneuter Operation quo ad vitam die beste Prognose darstellt [2]. Insofern muss man das Ergebnis dieses RCT als Nutzensnachweis für die PET bei dieser Indikation werten.</p>	<p>Position DKG/PatV Dieser Aspekt unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV Die Suche nach noch nicht manifesten Rezidiven, die Gegenstand der Sobhani-Studie ist, ist nicht von den Beratungsanträgen umfasst und es kann hierzu weder ein Beschluss gefasst, noch eine Erprobung durchgeführt werden. Die Sobhani-Studie wurde im IQWiG-Bericht zu der Thematik ausgeschlossen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin unterstützt die Beschlussentwürfe der DKG und PatV und lehnt die Position von GKV und KBV ab. Eine Erprobungsstudie ist entbehrlich. Aus fachwissenschaftlicher Sicht sehen wir den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom als belegt an.</p>	<p>Position DKG/PatV Dieser Aspekt unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV Der Aussage der Stellungnehmenden wird widersprochen. Der Nutzen der Methode ist nicht hinreichend belegt.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
			keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DEGRO	Generell ist der Stellenwert einer Bildgebung mittels PET-CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom eine auch für die DEGRO wichtige und klinisch relevante Fragestellung: aktuell vorliegende Daten aus überwiegend retrospektiven Studien deuten auf eine im Vergleich zur alleinigen Kontrastmittel-verstärkten CT in Bezug auf Anzahl und Lokalisation höhere und präzisere Detektionsrate einer limitierten Metastasierung hin.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese als Zustimmung zur geplanten Erprobungsstudie (gegensätzliche Position) zu wertende Stellungnahme wird im weiteren Verlauf des Stellungnahmeverfahrens weiter präzisiert. Der SN legt seinen Fokus auf den Endpunkt Therapiemanagementänderung unter Einbeziehung der Möglichkeit der lokal-ablativen Radiotherapie und unter Einbeziehung eines größeren Patientenklientels und mit dem Vorschlag, eine transnationale Begleitstudie im Rahmen der Vorstudie zu etablieren und finanzieren, die es potentiell erlauben könnte, eine molekulare Signatur zu identifizieren, die eine (lokal-kurativ behandelbare) Oligometastasierung von einer diffusen Organmetastasierung zu differenzieren hilft.</p> <p>In Anbetracht dieser Modifikationen ist diese Zustimmung dahingehend zu legitimieren, als das mit solch einer Studie das Ziel, die vorhandene Evidenzlücke zielgerichtet zu schließen, mit großer Wahrscheinlichkeit fehlschlagen würde. Daher ergibt sich aus der SN kein Änderungsbedarf für die Position von DKG/PatV.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als dass aus diagnostischen Studien Hinweise darauf entnommen werden können, dass die PET/CT das Potenzial einer Verbesserung bergen kann.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	Die DEGRO unterstützt daher nachdrücklich die Zielsetzung der Erprobungs-Richtlinie, in diesem Kontext mittels einer prospektiv-geplanten Vor-/Haupt-Studie zur Verbesserung der Evidenz des Einsatzes der PET-CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom beizutragen.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>s. Würdigung zum ersten DEGRO-Aspekt.</p>	Aufgrund der vorgelegten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
		<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Aussage des Stellungnehmenden wird begrüßt.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Die technisch-apparativen Möglichkeiten und klinischen Erfahrungen zu einer lokal-ablativen Radiotherapie in Form der stereotaktischen Radiotherapie/Radiochirurgie bei limitierter Metastasierung insbesondere in Leber und/oder Lunge haben sich in der zurückliegenden Dekade in unserem Fachgebiet erheblich weiterentwickelt. So erreichen die lokalen Kontrollraten nach lokal-ablativer Radiotherapie von Leber und Lungenmetastasen mittlerweile die Kontrollraten chirurgischer Verfahren. Die größte Studie zur stereotaktischen Bestrahlung von kolorektalen Lungenmetastasen wurde im Rahmen der DEGRO AG Stereotaxie durchgeführt (1). Insgesamt wurden 397 Patienten an 22 deutschen und Schweizer Zentren mittels Körperstereotaxie an Lungenmetastasen bestrahlt, in 133 Fällen wurden kolorektale Lungenmetastasen bestrahlt. In diesem multi-center Setting wurde eine exzellente lokale Tumorkontrolle von 86% beschrieben. Diese nationalen Ergebnisse sind in gutem Einklang mit der internationalen Literatur (2-5). Ähnliche Ergebnisse liegen für die stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms vor (6-10). In der größten prospektiven Phase II Studie von Scorsetti et al. wurden 42 Patienten mit 52 kolorektalen Lebermetastasen stereotaktisch mit 75 Gy in 3 Fraktionen bestrahlt. Die lokale Tumorkontrolle betrug 91% nach 2 Jahren. Das Überleben nach stereotaktischer Bestrahlung</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>s. Würdigung zum ersten DEGRO-Aspekt.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Richtlinie sah in vorliegender Fassung ausschließlich die chirurgische Resektion der Metastasen vor. Dies geschah auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie, da diese die chirurgische Resektion als primäres Verfahren ausweist. Aufgrund der Stellungnahme wird die Richtlinie dahingehend geändert, dass zusätzlich die Möglichkeit geschaffen wird, andere lokale Therapieverfahren einzusetzen.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>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 primärer Resektion vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokaltherapeutischer Verfahren kann jedoch ebenfalls vorgesehen werden.“</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>von kolorektalen Lungen- und Lebermetastasen hängt, wie auch in den chirurgischen Serien, im Wesentlichen vom zeitlichen Auftreten der Metastasierung und dem Ausmaß der Metastasierung ab. Der Vorteil der nicht-invasiven radiotherapeutischen im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren ist dabei – neben dem deutlich geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko – u.a. die Möglichkeit der simultanen Behandlung von Oligometastasen in unterschiedlichen Organsystemen (z. B. Leber und Lunge, aber auch Leber und isolierte paraaortale Lymphknotenmetastasen). Insofern ist es aus Sicht der DEGRO nicht verständlich, warum zur Lokaltherapie von Fernmetastasen im Rahmen der geplanten Vor- /Hauptstudie ausschließlich deren chirurgische Resektion vorgesehen werden. Die Studienpopulation sollte nach Ansicht der DEGRO auch Patienten umfassen, bei denen neben einer chirurgischen Metastasenresektion radiochirurgische Verfahren als mögliche Behandlungsalternative zum Einsatz kommen können.</p>		
	<p>Da es ein ausgewiesenes Ziel der geplanten Vorstudie ist, Patientencharakteristika als Ein- und Ausschlusskriterien für die Hauptstudie zu identifizieren, schlagen wir außerdem folgende Modifikationen vor: (1) Prospektive Definition des Begriffes „limitierte Fernmetastasierung“ im Sinne einer potentiell lokal kurativ chirurgisch und/oder radiochirurgisch behandelbaren Oligometastasierung. Aktuell wird für Oligometastasierung am häufigsten die Definition von Hellman und Weichselbaum verwendet, welche die Metastasierung auf das Vorhandensein von 3-5 Metastasen in 1-2 Organsystemen limitiert (11, 12). Diese Definition ist prospektiv nie validiert worden,</p>	<p>Position DKG/PatV s. Würdigung zum ersten DEGRO-Aspekt.</p> <p>Position GKV-SV/KBV Die Richtlinie sah in vorliegender Fassung ausschließlich die chirurgische Resektion der Metastasen vor. Dies geschah auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie, da diese die chirurgische Resektion als primäres Verfahren ausweist. Aufgrund der Stellungnahme wird die Richtlinie dahingehend ge-</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Die Richtlinie wird wie folgt geändert: in §4 Absatz 3 wird Satz 2 wie folgt geändert: „Zur Lokaltherapie</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>weder allgemein noch im Speziellen für das metastasierte kolorektale Karzinom.</p> <p>(2) Etablierung und Finanzierung einer translationalen Begleitstudie im Rahmen der Vorstudie, die es potentiell erlauben könnte, eine molekulare Signatur zu identifizieren, die eine (lokal-kurativ behandelbare) Oligometastasierung von einer diffusen Organmetastasierung zu differenzieren hilft. Erste Biomarker wurden für oligometastatische Lungenmetastasen beschrieben (13). Für das kolorektale Karzinom oder Lebermetastasen liegen keine entsprechenden Daten vor. (3) Neben der Frage, ob mittels FDG-PET eine präzisere Selektion von oligometastasierten Patienten erreicht werden kann, sollten ebenfalls Patienten- und Tumorcharakteristika identifiziert werden, die entweder ein chirurgisches oder ein strahlentherapeutisches Vorgehen favorisieren.</p>	<p>ändert, dass zusätzlich die Möglichkeit geschaffen wird, andere lokale Therapieverfahren einzusetzen.</p>	<p>von Fernmetastasen soll im Rahmen der Studie primärer Resektion vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokaltherapeutischer Verfahren kann jedoch ebenfalls vorgesehen werden.“</p>
DRG	<p>Wie bereits im April 2014 in der Stellungnahme angemerkt, findet sich bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom unter Punkt 7.4.2.3.2. die Empfehlung (Evidenzgrad 2b) "Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden." Ferner hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Sitzungen vom 20. März und 03. April 2014 Änderungen bei der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung beschlossen und den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom anerkannt. Somit haben das Expertengremium bei Erstellung der S3-Leitlinie und auch der G-BA mit seinem Beschluss aus dem Jahr 2014 die Indikation der PET zur präoperativen Diagnostik beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Vermeidung unnötiger Laparotomien bereits anerkannt. Da die Mehrzahl der Tumore rezidive</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die von dem Stellungnehmenden zitierte Leitlinienformulierung und weitere Formulierungen in der Leitlinie machen den unsicheren („kann“) Charakter der Empfehlung deutlich, sodass diese eher als Bestätigung für eine erhebliche Unsicherheit zu werten ist. Im Übrigen sei darauf verwiesen, dass Leitlinienempfehlungen für die Bewertung der Methode nicht bindend sein können. Die Ergebnisse der Methodenbewertung werden in den entsprechenden Richtlinien konsistent für alle Versorgungsbereiche umgesetzt werden.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	des kolorektalen Karzinoms in der Leber auftritt, wird die von der GKV I KBV vorgeschlagene Erprobungs-Richtlinie, trotz allgemeiner Formulierung ohne direkten Bezug zu einem Leberrezidiv, insbesondere dieses Patientenkollektiv umfassen. Die Fragestellung ist somit bereits beantwortet und anerkannt. Eine abweichende Bewertung für die vertragsärztliche Versorgung und die Krankenhausbehandlung ist vollkommen unverständlich.		
	Mit der Studie von Sobhani et al. (Br J Cancer 2008; 98: 875-880) existiert bereits eine prospektiv randomisierte Studie, die den Nutzen der FDG-PET in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen hat. Hier wurden Tumorrezidive durch die FDG-PET signifikant früher nachgewiesen, als in der Kontrollgruppe und auch das operative Ergebnis (Zahl der RO-Resektionen) war in der PET-Gruppe signifikant besser. Da bekannt ist, dass die RO-Resektion einen positiven prognostischen Indikator darstellt, gilt der Nutznachweis für die FDG-PET als erbracht.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Dieser Aspekt unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädieren.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Suche nach noch nicht manifesten Rezidiven, die Gegenstand der Sobhani-Studie ist, ist nicht von den Beratungsanträgen umfasst und es kann hierzu weder ein Beschluss gefasst, noch eine Erprobung durchgeführt werden. Die Sobhani-Studie wurde im IQWiG-Bericht zu der Thematik abgeschlossen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	Der Entwurf der GKV I KBV fordert erneut das Gesamtüberleben der Patienten als primären Endpunkt. Zwar wird jetzt eine "Vorstudie" vorgeschlagen, die die Frage nach einer Änderung des Therapiekonzeptes klären soll (in diesem Punkt hat der Vorschlag der GKV I KBV Anmerkungen der ersten Stellungnahmen aus dem Jahr 2014 aufgegriffen), jedoch wird für die "Hauptstudie" erneut das Patientenüberleben als Endpunkt gewählt. Dieser Punkt wurde bereits ausgiebig in der Anhörung beim GBA	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV und arbeitet auch richtig heraus, dass das Stellungnahmeverfahren von 2014 keinerlei Legitimation für die gegensätzliche Position liefert. Da DKG/PatV keine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt haben, entfällt an dieser Stelle die explizite Würdigung der Kritik an den geplanten Eckpunkten der anderen Bänke.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Wahrnehmung des Stellungnehmenden, mit der Regelung zu einer „Vorstudie“ sei auf Inhalte des Stellungnahmeverfahrens von 2014 reagiert</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vor-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>in Berlin am 15.08.2013 diskutiert und von der überwiegenden Anzahl der dort anwesenden Sachverständigen als nicht geeignet für die Beurteilung der Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens gewertet. Das Gesamtüberleben des Patienten ist insbesondere von der Therapie des Patienten abhängig, so dass dieser Endpunkt für eine diagnostische Studie nur gewählt werden kann, wenn sichergestellt ist, dass alle Patienten nachfolgend eine einheitliche Therapie bekommen. Dies wird im Entwurf der GKV I KBV so vorgeschlagen, ist klinisch jedoch schwer umsetzbar.</p>	<p>worden, ist zutreffend. Das Gesamtüberleben wird in der Richtlinie nicht notwendig als (primäre) Zielgröße der Hauptstudie gefordert. Wesentlich ist hier die Wahl einer oder mehrerer patientenrelevanter Zielgrößen. Eine Standardisierung von folgenden oder Begleittherapien ist in jeder kontrollierten Studie in gewissem Maße erforderlich. Die klinische Umsetzbarkeit einerseits und die Aussagesicherheit andererseits sind hier stets beide zu berücksichtigen.</p>	<p>getragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Vom GKV-SV I der KBV vorgeschlagenes Patientenkollektiv: Der Entwurf sieht in § 3 vor, nur symptomatische Patienten einzuschließen. Gerade die Diagnose des Frührezidivs (diagnostiziert z. B. durch einen CEA-Anstieg) ist jedoch die klinisch relevante Indikation, da dann in den meisten Fällen ein kuratives Therapiekonzept möglich ist. Zu warten, bis bei Patienten "aufgrund von Symptomatik und klinischer Untersuchung ein Rezidivverdacht besteht" (§ 3 des Beschlussentwurfs des GKV-SV I der KBV) ist ethisch nicht vertretbar.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Da DKG/PatV keine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt haben, entfällt an dieser Stelle die explizite Würdigung der Kritik an den geplanten Eckpunkten der anderen Bänke.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Suche nach noch nicht manifesten Rezidiven ist nicht von den Beratungsanträgen umfasst und es kann hierzu weder ein Beschluss gefasst, noch eine Erprobung durchgeführt werden. Ein ethisches Problem ist hier nicht erkennbar.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgelegenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	<p>Zusammenfassend bleibt (unverändert zur Stellungnahme von 2014) zu sagen, dass die geplante Fragestellung bereits beantwortet wurde und durch die S3-Leitlinie und Stellungnahme des G-BA zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung anerkannt ist. Die Deutsche Röntgengesellschaft lehnt die Position des GKV-SV / der KBV daher entschieden ab</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV und arbeitet auch richtig heraus, dass das Stellungnahmeverfahren von 2014 keinerlei Legitimation für die gegensätzliche Position liefert.</p>	<p>Aufgrund der vorgelegenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	und unterstützt den Beschlussentwurf der DKG und PatV.	<p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die von dem Stellungnehmenden zitierte Leitlinienformulierung und weitere Formulierungen in der Leitlinie machen den unsicheren („kann“) Charakter der Empfehlung deutlich, sodass diese eher als Bestätigung für eine erhebliche Unsicherheit zu werten ist. Im Übrigen sei darauf verwiesen, dass Leitlinienempfehlungen für die Bewertung der Methode nicht bindend sein können. Die Benennung der PET/CT im Rahmen der ambulanten, spezialfachärztlichen Versorgung stellt keine Anerkennung der Methode dar – hierdurch wird lediglich eine - der ohnehin bestehenden Krankenhausversorgung analoge - Leistungserbringungsmöglichkeit eingeräumt, ohne vorherige Bewertung und ggf. Anerkennung der Methode.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
ZVEI	Wir schließen uns diesbezüglich der Einschätzung der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) an, dass eine Erprobung nicht notwendig ist, weil der Nutzen der vorgenannten Methode bereits jetzt als hinreichend belegt angesehen werden kann. Die internationale Studienlage ist unserer Meinung nach in diesem Punkt eindeutig.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Aussage der Stellungnehmenden wird widersprochen. Der Nutzen der Methode ist nicht hinreichend belegt.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.
	Wir weisen auch noch einmal darauf hin, dass die ungelöste Problematik der "Trittbrettfahrer" für die Unternehmen eine große Hürde bei der Beteiligung an einer Erprobungsregelung darstellt. Eine Beteiligung an den Kosten der Studiauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben. Gleiches gilt für die Nutzung von Me-	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Da DKG/PatV keine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt haben, entfällt an dieser Stelle die Würdigung dieses Aspekts.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Aussagen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Die Regelungen zur Kostentragung der Studienkosten basieren auf den gesetzlichen Vorgaben.</p>	Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	dizinprodukten, die von solchen Unternehmen hergestellt werden, im Rahmen der Erprobung selber.		keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
	Bei der Methode PET/CT ist nach unserer Meinung, ebenso wie bei anderen diagnostischen Verfahren zu beachten, dass die Überlebensrate der Patienten im Falle von diagnostischen Methoden als Evidenzkriterium nicht oder nur bedingt tauglich ist. Das medizinische Ergebnis für den einzelnen Patienten hängt nicht alleine von der diagnostischen Methode ab. Im Behandlungsprozess spielt eine Reihe von weiteren Faktoren eine Rolle, die in einer Studie zur diagnostischen Methode nur unzureichend abgebildet werden können.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Einschätzung unterstützt die Position von DKG/PatV, die die bereits vorhandene Evidenz als bestmögliche Evidenz betrachtet und daher für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädieren.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Das Gesamtüberleben wird in der Richtlinie nicht notwendig als (primäre) Zielgröße der Hauptstudie gefordert. Wesentlich ist hier die Wahl einer oder mehrerer patientenrelevanter Zielgrößen. Eine Standardisierung von folgenden oder Begleittherapien ist in jeder kontrollierten Studie in gewissem Maße erforderlich. Die klinische Umsetzbarkeit einerseits und die Aussage-sicherheit andererseits sind hier stets beide zu berücksichtigen.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
Siemens	Die Siemens Healthcare GmbH schließt sich der Meinung der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und die der Patientenvertretung im G-BA (PatV) an. Auch aus unserer Sicht ist eine Erprobung hinfällig, da der Nutzen der vorgenannten Methode bereits als hinreichend belegt anzusehen ist. Nach unseren Recherchen ist in den wichtigsten Industriestaaten die PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom ein unabdingbarer Bestandteil des diagnostischen Workflows. Dies gilt sowohl für die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik, als auch zur Therapiesteuerung bei Rezidiv-Verdacht. Auch hier wurden Studienlagen herangezogen.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Aussage der Stellungnehmenden wird widersprochen. Der Nutzen der Methode ist nicht hinreichend belegt. Welche Regelungen und Verfahrensweisen in anderen Ländern angewandt werden, um dieser Situation Rechnung zu tragen, kann für den G-BA kein geeigneter Maßstab sein.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
		Position DKG/PatV	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	Wir empfehlen dem G-BA, sich im weiteren Vorgehen ausschließlich auf die Methode PET/CT zu beschränken, da PET-Geräte ohne CT-Komponente nach unseren Recherchen seit dem Jahr 2003 nicht mehr vermarktet werden. Auch die Siemens AG hat im Jahr 2003 die Produktion dieser Systeme mangels Nachfrage eingestellt.	<p>Da dies eine generelle Kritik am Wortlaut des Beratungsthemas ist, entfällt an dieser Stelle mangels Möglichkeit einer Konsequenz eine entsprechende Würdigung seitens DKG/PatV.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Die Einschätzung des Stellungnehmenden wird insofern geteilt, als dass im Rahmen der Erprobungsstudie kombinierte PET/CT-Geräte eingesetzt werden sollen.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
Philips	Zunächst möchten wir uns der Ansicht der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) anschließen, die ja zu der Erkenntnis gekommen sind, dass eine Erprobung nicht durchzuführen sei, weil der Nutzen der Methode bereits jetzt als hinreichend belegt angesehen werden kann.	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Aussage der Stellungnehmenden wird widersprochen. Der Nutzen der Methode ist nicht hinreichend belegt</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
	Zu den geschätzten Kosten und den damit verbundenen unmittelbaren Folgen der Kostenbeteiligung der Industrie, sollten diese auch an den zu erwartenden Erträgen der Industrie gemessen werden. Das	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Da DKG/PatV keine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt haben, entfällt an dieser Stelle die Würdigung dieses Aspekts.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>nach wie vor ungelöste „Trittbrettfahrer“-Problem stellt zudem für eine Kostenübernahme unverändert ein Problem dar. Eine Beteiligung an den Kosten der Studienauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben. Ergänzend dazu möchten wir noch festhalten, dass wir nicht daran interessiert sind das Verfahren aufzuhalten. Die zu erwartenden Kosten, die in den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren obiger Methode (Ausbreitungsdiagnostik) beziffert werden, jedoch wohl über die Leistungsfähigkeit der Hersteller hinausgehen werden. Dies bedeutet, wir sehen nach wie vor ein nicht kalkulierbares Kostenrisiko.</p>	<p>Die Regelungen zur Kostentragung der Studienkosten basieren auf den gesetzlichen Vorgaben. Sie werden als angemessen erachtet. Inwiefern die geschätzten Kosten die Leistungsfähigkeit der Hersteller überschreiten sollten, ist nicht erkennbar.</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
<p>GE</p>	<p>Im Einklang mit der diesbezüglichen Einschätzung der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) halten wir eine Erprobung nicht für notwendig, da der Nutzen der im Betreff genannten Methode bereits jetzt als hinreichend belegt angesehen werden kann. Darüber hinaus ist die internationale Studienlage unserer Meinung nach in diesem Punkt eindeutig.</p>	<p>Position DKG/PatV</p> <p>Diese Position unterstützt vollumfänglich die Position der DKG/PatV, die nunmehr für einen Einschluss bzw. Aufnahme der Leistung plädiert.</p> <p>Position GKV-SV/KBV</p> <p>Der Aussage der Stellungnehmenden wird widersprochen. Der Nutzen der Methode ist nicht hinreichend belegt</p>	<p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.</p> <p>Aufgrund der vorgebrachten Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

B-4.2 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben und die nicht vorab auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben (s. Kap.A-2), wurden fristgerecht zur Anhörung eingeladen.

B-4.2.1 Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kap. 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kap. Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung vom 14. Januar 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Tabelle aufgeführt.

Organisation/ Institution	Frau/Herr Titel / Vorname Nach- name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Herr Prof. Robert Krempien	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr Prof. Dr. Gunnar Folprecht	ja	ja	ja	ja	nein	nein
	Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	Herr Prof. Dr. Dr. Werner Hohenberger	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Herr Prof. Dr. Andreas K. Buck	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Herr Prof. Dr. Gerald Antoch	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Siemens AG, Healthcare Sector (Siemens)	Herr Norbert Franke	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-4.2.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das im Anhang zu diesem Dokument abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt (s. 1. Kap. § 12 Abs. 3 S. 4 VerfO).

Position DKG/PatV

DKG und PatV verzichten hier auf eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen und verweisen einerseits auf ihre Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen in Kap. B-4.1 und andererseits auf die zusammenfassende Würdigung in Kap. B-5.1. Nachstehend ist daher nur die Position von GKV-SV/KBV abgebildet.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
DKG	<p>Es geht letztlich bei der Frage, ob PET ja oder nein, darum, welche spezifische Therapie eingeleitet wird und ob durch dieses Verfahren eine Änderung des Therapieverfahrens erfolgt. Es geht um die Primärtherapie und um die Rezidivtherapie.</p> <p>Im Falle der Primärerkrankung geht es in der Regel nur darum, zu entscheiden, ob Fernmetastasen reseziert werden sollen oder nicht, weil beim heutigen Stand fortgeschrittener Karzinome - Herr Folprecht möge mich korrigieren - die neoadjuvante Therapie ohnehin mehr und mehr angewandt wird. Das heißt, anhand des Stagings, was sehr gut durch die Bildgebung, nämlich Kernspin oder CT erfolgt, ist die Tumorausdehnung in der Regel sehr gut dargestellt. Nur eine kleine Zahl von Patienten wird falsch gestaget. Wie hoch diese Zahl ist, weiß niemand. Man kann sie sicherlich abschätzen, sie ist nicht sehr hoch.</p> <p>In der Rezidivtherapie wird es komplexer, weil dort PET häufiger eingesetzt wird. Alle Studien haben ihre Mängel deshalb, weil sie in verschiedenen Kulturen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Behandlungsqualitäten und unterschiedlicher finanzieller Ressourcen gemacht worden sind. In den USA ist PET ein Geschäft, in England ist es das Gegenteil. Dort gibt es kein Geld, das heißt, PET wird von vornherein sehr viel kritischer gesehen.</p> <p>Die zweite Frage ist: Was geschieht, wenn eine Therapieänderung eintritt; das betrifft insbesondere die Chirurgie. Ich spreche jetzt scheinbar gegen mein Fach, weil nämlich noch etwas Drittes hineinkommt: Die Indikation ist ein wichtiges Wort, welches leider mehr und mehr in Vergessenheit gerät. Die Frage ist: Wie helfe ich einem Patienten am besten? Dagegen steht natürlich die andere Seite: nicht die Interessen der Patienten, sondern ökonomische Aspekte, zum Beispiel: Wie erhöhe ich meine Fallzahlen? - Und dieser Konflikt wird in all diese Studien hineingetragen.</p> <p>Ein weiterer Punkt ist, dass die Qualität der chirurgischen Therapie auf dieser Welt unterschiedlich ist. Sie ist in den USA anders als in Skandinavien, England oder in Zentraleuropa, insbesondere in</p>	<p>Es wird begrüßt, dass der Stellungnehmende die Möglichkeit einer Studie sieht, die zunächst den Einsatz der PET bzw. PET/CT und die Therapiekonsequenz (oder deren Fehlen) im Rahmen einer Vorstudie klären soll. Die Frage des Studiendesigns einer ggf. folgenden Hauptstudie ist in dem Richtlinienentwurf zu Erprobung nicht abschließend definiert. Gleichwohl ist ein RCT zu bevorzugen, insofern keine hinreichend gewichtigen Gründe dagegen sprechen. Dies ist unabhängig von der Frage zu diskutieren, ob Mortalität die oder eine geeignete Zielgröße darstellt. Der Richtlinienentwurf enthält auch zu dieser Frage keine abschließende Bestimmung.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>Frankreich und Deutschland. Was heißt das konkret? Ich schätze, dass in der Primärtherapie PET nur selten einen Platz hat. Das hat auch folgenden Punkt: Bei Lymphknotenmetastasen sind zwei Dinge: Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen in Organen. Bei Lymphknotenmetastasen und kolorektalen Karzinom versagt PET in der Regel; es liefert uns nicht die Aussagen, die wir bräuchten. Bei Fernmetastasen geht es um die lokale Operabilität, und dort hilft uns PET nicht. Sondern: Wir haben einen gewissen Anteil von Patienten, die wir an Fernmetastasen assoziieren, und das ist nun beim Rezidiv sehr viel häufiger als in der Primärtherapie, wo wir – geschätzt - bei 20 % dann feststellen: Diesen Patienten hätten wir besser nicht reseziert, weil wir ihm nicht helfen werden. Das hat zwei Aspekte: Wir sind an Ort und Stelle - an der Leber, an der Lunge - nicht im Gesunden. Damit helfen wir ihm nicht. Das Zweite ist: Wir haben weitere Fernmetastasen übersehen. So ist die Situation.</p> <p>Natürlich fällt die Problematik der individuellen diagnostischen Fähigkeiten mit hinein. Herr Folprecht hat dazu im Rahmen seiner Zählungsstudie eine Studie gemacht. Die Kluft der Festlegung der Operabilität ist enorm, auch unter sogenannten Spezialisten.</p> <p>Das heißt: Aus meiner Sicht ist das Zielkriterium Überleben falsch. Mit dem würden wir nicht weiterkommen, weil es sich um eine Änderung handelt, letztlich eine Beeinflussung in der Größenordnung unter 15 %. Wenn diese Zahl unterschritten wird, wenn ein Ereignis oder eine Änderung in diesem Bereich auftritt - das zeigt sich in allen Studien -, dann können Sie dies durch keine randomisierte Studie festlegen, sondern es geht um die Therapieänderung, basiert auf einer vernünftigen Diagnostik und operativen Indikationsstellung. Das ist der Punkt. Ich könnte mir vorstellen, dass man mit einer Erhebungsstudie weiterkommt, aber nicht mit dem Zielkriterium Überleben. Das wäre meine Meinung dazu.</p>			
<p>DGK</p>	<p><i>Auf die Fragen: Ich habe eine Frage bezüglich des klinischen Settings. Also ich stelle mir das so vor, dass Sie Patienten haben - wir sprechen hier nur von der Rezidivsituation -, die ein gesichertes Rezidiv oder einen sehr hohen Verdacht auf ein Rezidiv haben. Die bekommen in der Regel eine konventionelle Diagnostik, und erst dann, wenn man sich nicht ganz sicher ist, ob es Fernmetastasen gibt, kommen die überhaupt für ein PET/CT infrage, um die weitere Therapie durchzuführen. Wenn Sie sich Ihre Zahlen vor Augen führen - natürlich können Sie mir keine konkreten Zahlen nennen -, ich weiß, dass es bei einer Rezidivsituation generell sehr schwierig ist, Zahlen zu nennen, was glauben Sie denn, wie realistisch es ist, eine solche Studie deutschlandweit zu initiieren? Mit welchen Fallzahlen ist zu rechnen, und wie lange würde sie dauern?</i></p> <p>Bei den Leitlinien ist vermerkt: Es <u>kann</u> ein PET gemacht werden. Dieses Wort ist wohl gewählt worden - ich war bei der Erarbeitung dieser Leitlinien für Diagnostik und chirurgische Therapie verantwortlich -, weil wir keine klaren Kriterien haben, wann genau das PET indiziert ist.</p> <p>Die Situation ist so: Ich denke, das Ausgangskrankengut sind Patienten, bei denen die Indikation für</p>	<p>Die Einschätzung des Stellungnehmenden, dass gegenwärtig keine klaren Kriterien, wann ein PET bzw. PET/CT in der Rezidivsituation indiziert ist, belastbar genannt werden können, wird geteilt. In diesem Zusammenhang wird es begrüßt und erscheint es nachvollziehbar, dass dies im Rahmen der Vorstudie geleistet werden sollte.</p>		<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>eine Metastasenresektion gestellt worden ist, basierend auf den konventionellen Untersuchungen - was auch immer -, ohne PET. Und dann ist die Frage: Was liefert PET zusätzlich und wann gibt es einen Therapieentscheid? Also im Prinzip stehen als Summe der verfügbaren Patienten alle die an, bei denen die Indikation zur Metastasenresektion gestellt worden ist, und natürlich gibt es unterschiedliche Indikationen. Der eine ist streng und der andere weniger streng. Aber wenn Sie von Versorgungserhebungen reden wollen, dann müssen Sie dies mit berücksichtigen und einfach landesweit die Patienten nehmen.</p> <p>Zur Schätzung, wie viele Metastasen in Deutschland kolorektal reseziert werden: Das sind weit über einige Hundert, an die Tausend vielleicht. Das ist das Krankengut, das Sie bräuchten, und die sind ja schon vorselektiert. Das heißt, dort ist die Komorbidität berücksichtigt worden für ihre Sektion, es ist die fassbare Fernmetastasierung berücksichtigt worden, die lokale Operabilität. Und das ist das Ausgangsgut.</p>			
<p>DGK</p>	<p><i>Auf die Fragen: Um das Ganze noch einmal zu betonen: Es ist ja eine Rezidivsituation, in der wir uns befinden, und das sind ja klinisch und auch in der Morphologie und in der Anatomie und Pathologie dann durchaus extrem heterogene Patienten. Die haben teilweise schon Krankengeschichten hinter sich mit unterschiedlichen Vorbedingungen, auch durchaus abseits der Onkologie. Inwieweit glauben Sie, dass Sie überhaupt diese sehr heterogene Situation später soweit auch mit den Zahlen standardisieren können, dass Sie da im Grunde genommen auch eine gewisse Gruppengleichheit sicherstellen können? Das spielt ja nachher auch eine Rolle bei der Zahl der Patienten, die Sie einschließen müssen. Das hat mich auch noch einmal bewegt. Denn eine Metastase, die Sie da detektieren, kann ja plötzlich in der Lunge liegen, sie kann aber auch ganz woanders liegen. Das sind ja auch Fragen: Müssen dann in beiden Gruppen bestimmte Mengen an diesen Metastasen sein, wenn in der einen Gruppe dann mehr sind, die Lungenmetastasen gefunden haben, in der anderen aber wieder andere Metastasen? Das sind ja alles Punkte, die am Ende dazu führen, dass die Gruppen sehr ungleich werden könnten. Wie sehen Sie das in Bezug auf die Fallzahlen und überhaupt, um das Ganze handelbar zu machen, auch hinsichtlich der Aussagekraft hinterher?</i></p> <p><i>Und die Aussage: Ich glaube, dass, wenn wir über die Zahlen reden, wir vielleicht nicht nur über die operablen reden sollten, sondern wir müssen einfach auch realisieren, dass sich Patienten heute manchmal für andere lokale Therapien entscheiden. Dazu müssen lokale Maßnahmen, die nicht rein chirurgisch dazu sind, zumindest in die Zahlenberechnung einbezogen werden.</i></p> <p>Nein, weil die Ablation ein ganz anderes Komplikationsmuster und Aufwand hat als die Operation. Es wird ja beides oft kombiniert. Also wenn man eine möglichst klare Aussage treffen will, dann wird am härtesten der Patient diagnostiziert, wenn eine Operation ansteht, bei weitem nicht bei der Ablation. Die Ablation wird auch unter Umständen unter symptomatischen Gesichtspunkten - palliativen -</p>	<p>Die Richtlinie sah in vorliegender Fassung ausschließlich die chirurgische Resektion der Metastasen vor. Dies geschah auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie, da diese die chirurgische Resektion als primäres Verfahren ausweist. Aufgrund der Stellungnahme wird die Richtlinie dahingehend geändert, dass zusätzlich die Möglichkeit geschaffen wird, andere lokale Therapieverfahren einzusetzen.</p>		<p>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</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	gesehen, die Chirurgie nie.			jedoch ebenfalls vorgesehen werden.“
DGHO	<p>Erstens: Wir haben einige kleine Bemerkungen bezüglich Einschlusskriterien, die wir in der Stellungnahme ausgeführt haben, zum Beispiel, ob eine R0-Resektion wirklich sinnvoll ist. Ganz praktisch glauben wir, dass Dinge wie Verblindung nicht möglich sind, wenn man PET/CT oder nicht PET/CT durchführt. Das sind aber kleine Punkte zum Design einer Studie. Wir werden keinen Patienten in ein Sham-PET/CT geben können. Deswegen ist Verblindung, glaube ich, ein schwieriges Thema.</p> <p>Wir glauben, dass man über eine Durchführbarkeit ganz konkret reden muss, verbunden mit der Frage, ob die vorgesehene Dauer von fünf Jahren selbst mit dem jetzigen Endpunkt realistisch und die Anzahl der vorgesehenen Patienten rekrutierbar ist. Das sind die kleineren technischen Punkte.</p> <p>Der für uns größte Punkt ist: Ich glaube, dass wir unsere Kollegen und auch die Patienten nur dann in eine solche Studie hineinbringen, wenn sie in das aktuelle Gesamtkonzept des Umgangs mit Patienten mit kolorektalen isolierten Metastasen, frühem Rezidiv integriert werden. Wenn wir verlangen, dass sie von allen anderen Studien, in denen es um neue Medikamente geht, und dem, was Herr Hohenberger gesagt hat - fallende Operationsqualität-, ausgeschlossen werden, werden die Leute die Entscheidung treffen müssen „Mache ich an einer PET/CT-Studie mit, an der PET-Studie oder an etwas anderem?“, und das wird die Zahl der Patienten erheblich reduzieren. Das heißt, das macht nur Sinn - gerade, wenn es eine langjährige Studie ist -, wenn das ins Gesamtkonzept der aktuellen kolorektalen Karzinomstudien integriert wird. Herr Folprecht - schon mehrfach mit allem Recht zitiert - hat dort eine wegweisende Studie gemacht. Deswegen will ich diesen inhaltlichen Punkt direkt an ihn übertragen. Die von mir am Anfang angesprochenen technischen Dinge können wir vielleicht später noch diskutieren.</p>	Die Anmerkungen zur Verblindung sind nachvollziehbar. Der Richtlinienentwurf zu Erprobung fordert nicht notwendig eine Verblindung der Patientin oder des Patienten, die z. B. durch eine „Sham“-PET/CT denkbar wäre. Solche Aspekte sind durch die unabhängige wissenschaftliche Einrichtung im Rahmen der Protokollerstellung festzulegen. Über die Frage, ob sich genügend Ärzte bzw. medizinische Einrichtungen bereitfinden würden, an einer Studie mitzuwirken, kann gegenwärtig keine zuverlässige Aussage getroffen werden. Dies kann jedoch generell gelten und stellt daher die Durchführbarkeit einer Erprobung nicht spezifisch in Frage.		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DGHO	<p>Ich habe ja beschrieben, Sie wollen sich in dieser Anhörung darauf fokussieren, was mit Patienten passiert, die Lebermetastasen haben. Herr Hohenberger hat schon gesagt, dass es zwei wichtige Punkte gibt, die zu entscheiden sind. Bei dem einen geht es technisch darum: Wie ist die Beziehung zu Gefäßen? Da trägt das PET nicht bei. Das Zweite ist: Was passiert mit dem Patienten nach einer Leberresektion oder nach einer Metastasenresektion? Hat er eine Chance, anschließend eine längere krankheitsfreie Zeit zu haben? Das ist im Moment der wesentlich schwierigere Punkt, weil die Überlebenszeiten besser geworden sind bzw. sich bei Patienten deutlich besser dargestellt haben, die reseziert wurden.</p> <p>Da kommt etwas hinzu, was die Interpretation der Studien auch in Ihrem Bericht schwierig gemacht</p>	Die durch den Stellungnehmenden erläuterte Situation, die sich durch die Ergebnisse der randomisierten Studien von Ruers und Moulton ergibt, deckt sich in wesentlichen Punkten mit der Darstellung in den Tragenden Gründen zu Erprobungs-Richtlinie. In-		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>hat: nämlich ein Wechsel oder ein zunehmendes proaktives Verhalten bei Metastasenresektion. Sie haben auch angemerkt, dass in der Studie von Ruers - das war die niederländische Studie, bei der es darum ging, dass Patienten randomisiert wurden, mit und ohne PET/CT - hauptsächlich beobachtet wurde, dass Patienten weniger reseziert wurden. Das heißt, man hat versucht, Laparotomien zu vermeiden, wenn man zusätzlich etwas anderes entdeckt hat, und hat das als ein Kriterium gehabt. In der später publizierten und durchgeführten Studie von Moulton ist etwas anderes zusätzlich beobachtet worden: Wenn man zusätzliche Metastasen gefunden hat, wurden die auch mitreseziert. Und dann wurde gesagt: Das hat ja gar nichts geändert; der Patient wurde vorher operiert und hinterher auch operiert. - Das ist, glaube ich, eine etwas verkürzte Sichtweise.</p> <p>Ich glaube, dass das PET/CT tatsächlich in die andere Betrachtung eingeordnet werden muss, also: Was ist sonst mit dem Patienten passiert? In England gibt es ein sehr stark zentralisiertes Gesundheitssystem. Man muss dort die Patienten, um manche Antikörper geben zu können, an einem der leberresezierenden Zentren vorstellen. Eines dieser Zentren in Liverpool hat untersucht: Was ist mit den Patienten passiert, die bei uns vorgestellt wurden? Das gleicht - deswegen zitiere ich die Sätze ausführlich - der Vorstudie, die Sie durchführen wollen. Das war also ein Tumorboard, bei dem es nur noch um Leberresektion geht, bei dem es also eine Vorauswahl gab. Knapp 644 Patienten wurden vorgestellt. In der ersten Sichtung der CT-Bilder wurde gesagt: Bei knapp 50 kann man gleich operieren, bei gut 150 fällt eine Operation sowieso aus. - Das heißt, bei 200 Patienten ging es anschließend nicht weiter. Von den verbleibenden 440 Patienten wurde nachher ein PET/CT parallel mit einem MRT gemacht. Basierend auf dieser zweiten Diagnostik wurde bei 160 Patienten keine Operation durchgeführt. Wenn man 160 von 440 nimmt, ist das ein für meine Begriffe relevanter Anteil. Bei den anderen Patienten wurde dann reseziert.</p> <p>Ich glaube, das zeigt uns zwei Dinge, und zwar diese gesetzlichen Betrachtungen. In dem Vorschlag, den Sie für die Studie gemacht haben, wurde gesagt: Alle Patienten, bei denen der Primärtumor reseziert ist, die aber Metastasen haben, sollen in die Studie eingeschlossen werden. Da schließt man sehr viele Patienten ein, was eine solche Studie komplett verwässern würde. Es ist nicht sinnvoll, bei einem Patienten, der entweder einen schlechten Allgemeinzustand hat oder bei dem bis jetzt nur ein Ultraschall gemacht wurde, eine solche Untersuchung durchzuführen.</p> <p>Das Zweite ist: Man muss sich fragen, ob das als Evidenz für manche Settings schon genügt. Würde man das jetzt auf Deutschland übertragen, wenn ein Patient an einem Zuweisungszentrum für Leberchirurgie ist, also einem onkologischen Zentrum, und es hat dort ein Tumorboard gesagt: „Ich</p>	<p>sofern gehen wir mit den Stellungnehmenden davon aus, dass diese Studien die gegenwärtige Erkenntnislage insbesondere und wesentlich darstellen. Im Ergebnis ist eine erhebliche Unsicherheit über die Auswirkungen des Einsatzes der PET bzw. PET/CT festzustellen.</p> <p>Die durch den Stellungnehmenden zitierte Studie aus England¹ gibt einen Anhaltspunkt für die ungefähre Größenordnung der möglichen relativen Bedeutung der PET bzw. PET/CT in Bezug auf die Fragestellung. Insofern wird die Erwartung, dass es sich nur um zahlenmäßig marginale, besondere, Einzelfälle handelt nicht gestützt. Die vom Stellungnehmenden genannten (sowie die in der Publikation selbst aufgeführten) Ergebnisse ersetzen jedoch nicht die im Rahmen der Erprobung geplante Vorstudie. Deren wesentlicher Zweck besteht darin, die Charakteristika von Patientinnen und Patienten zu bestimmen und auf diejenigen einzugrenzen, für die die Hauptstudie durchgeführt werden soll. Solche Angaben</p>	

¹ Yip VS, Collins B, Dunne DF, Koay MY, Tang JM, Wiesmann H, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Optimal imaging sequence for staging in colorectal liver metastases: analysis of three hypothetical imaging strategies. Eur J Cancer. 2014 Mar;50(5):937-43.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>möchte, um eine Entscheidung fällen zu können, doch noch eine Untersuchung durchführen“, müsste man sich fragen, ob das in dem Zusammenhang vor einer geplanten Metastasenresektion nicht doch ein sinnvolles Konzept ist, bei dem man sich überlegen muss, ob man das wirklich noch testen möchte. Wenn man das tun will, dann braucht man ein Kriterium, das sicher nicht Überleben sein kann. Also wenn ich einen Patienten nicht operiere, wird er anschließend nicht ein besseres Überleben haben - oder nur marginal, weil ich OP-Komplikationen vermeide, als wenn ich das doch tue.</p> <p>Lebensqualität sehr spät danach zu testen ist schwierig. Direkt danach hat man einerseits OP-Komplikationen, bei den anderen Patienten vielleicht einen akuten Effekt, dass, wenn ich ihm sage, er kann jetzt doch nicht operiert werden und es geht mit einer palliativen Therapie weiter, das auf einer Depressionsskala sicher einen Einfluss haben wird. Das heißt, es kann schwierig sein, die Parameter ganz so simpel zu messen.</p> <p>Und Sie haben geschrieben: Mortalität soll dabei erfasst werden. - Die erfassen wir, aber den patientenrelevanten Endpunkt - auch wenn er auf den ersten Blick auf der Hand liegt - zu messen ist nicht ganz so simpel. Deswegen glaube ich: Es kann ein interessantes Konzept sein. Man wird sich dann Gedanken machen müssen, ob man das komplett anders baut, dass man ein zweites Board macht, in dem man die Entscheidungen noch einmal nachvollzieht und Patienten für einen Teil verblindet.</p> <p>Die zweite Frage: Zwischen dem ersten CT und dem möglicherweise durchzuführenden PET/CT kann schnell ein Zeitabstand von vier bis sechs Wochen liegen, vor allem, wenn die erste Untersuchung nicht an dem zugewiesenen Zentrum stattfindet. In der Zeit kann ein Tumor auch so progredient werden. Das heißt, wenn man eine solche Studie gut designen möchte, muss man ausschließen, dass man mit einem zweiten simplen CT, mit dem man zwischenzeitlich einen Tumorprogress gemessen hätte, auch einen Teil der Patienten ausschließt.</p> <p>Das Dritte, was ich aus dieser englischen Studie anführen möchte, ist, dass die Schätzung der Kosten, die eine solche Studie verursachen würde, nicht komplett realistisch ist. In England wurde modelliert: Was wäre, wenn die Patienten gleich am Anfang ein PET/CT bekommen hätten? - Das wäre teurer gewesen, weil viele Patienten zusätzlich untersucht worden wären. Man hätte auf der anderen Seite ein zweites Tumorboard bei einem Teil der Patienten vermieden. Was passiert, wenn man alle drei Untersuchungen nacheinander macht? Kurz und gut: Die Kosten für die komplette Imaging- und Beurteilungsstrecke mit PET/CT gleich am Anfang hätten bei knapp 3000 Pfund gelegen. Wenn man das sequenziell macht, ist man bei 2300 Pfund. Der größte Teil ist Bildgebung des Tumorboards. Das ist dort mit 250 Pfund bewertet worden. Man ist aber in Bereichen, die deutlich über 2000 Pfund liegen. Das heißt: Bei einer solchen Pilotstudie von Kosten in Höhe von 1000 Euro pro Patient zugehen ist nicht realistisch, denn zusätzlich zum PET/CT, das bezahlt werden muss, sind die zentrale Studieninfrastruktur, der Aufwand, den man im Zentrum zusätzlich für das Handling bezahlen</p>	<p>sind in der Publikation nicht aufgeführt und waren auch nicht erkennbar das Ziel der retrospektiven Datenauswertung über die in der Publikation berichtet wird.</p> <p>Prozesse zur interdisziplinären Entscheidungsfindung bei einzelnen Behandlungsentscheidungen (z. B. Tumorboards) können nicht als Ersatz für grundsätzliche Nutzenerkenntnisse im Rahmen der Methodenbewertung betrachtet werden, auf die z. B. Tumorboards genauso wie ggf. einzelne behandelnde Ärzte und Patientinnen und Patienten angewiesen sind.</p> <p>Es erscheint grundsätzlich nachvollziehbar, dass die Auswahl geeigneter, patientenrelevanter Zielgrößen nicht einfach ist. Daher wird im vorliegenden Richtlinienentwurf hierzu auch keine abschließende Bestimmung getroffen. Die Notwendigkeit geeigneter, patientenrelevanter Zielgrößen bestimmen zu können ist jedoch gegeben. Andernfalls kann naturgemäß der Nutzen für Patientinnen und Patienten nicht ermittelt werden. Der Aussage des Stellungnehmenden, dass das Überleben sicherlich keine geeignete Zielgröße sei, kann nicht zugestimmt</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>muss, zu betrachten. Das heißt, man muss diese Kosten, die Sie da skizziert haben, wahrscheinlich mal drei oder vier nehmen, wenn es nicht noch etwas mehr ist.</p>	<p>werden. Man wird wohl nicht davon ausgehen können, dass durch eine unterlassene Operation das Leben verlängert wird (zumindest dann, wenn man das perioperative Mortalitätsrisiko außer Acht lässt). In Bezug auf die Durchführung einer Operation (Metastasenresektion) ist dies jedoch sehr wohl möglicherweise der Fall, wie vorliegende Fallserien zeigen. Eine Differenz im Überleben im Vergleich einer Patientengruppe, bei der alle operablen Metastasen reseziert wurden mit einer Patientengruppe bei der aufgrund von PET/CT-Ergebnissen eine Resektion unterblieb, kann daher eine patientenrelevante Zielgröße darstellen. Die zugrundeliegende Erwartung kann hier z. B. sein, dass ein durch die Resektion bewirktes längeres Überleben fälschlich durch ein Unterlassen der Resektion nicht verwirklicht werden kann.</p> <p>In Bezug auf die Überlegungen des Stellungnehmers zu Kostenfragen ist darauf hinzuweisen, dass die geschätzten Angaben in der Richtlinie nur auf die Kosten der Studiendurchführung („Overhead“-Kosten) Bezug nehmen, jedoch weder auf die Kosten der</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
		<p>PET/CT noch auf sonstige Leistungsausgaben für diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die im Rahmen einer Erprobung sämtlich zu Lasten der GKV anfallen.</p>	
<p>DGHO</p>	<p><i>Auf die Aussage: Diese Kosten sind ausschließlich für die Studiendurchführung vorgesehen, und da, haben wir gedacht, sollten sie schon ausreichend sein, bei einer Studie, die eine Nachverfolgung der Patienten während der Vorstufe zunächst gar nicht impliziert, sondern im Grunde nur die Therapieentscheidung aufzeichnet.</i></p> <p>Ich fürchte, selbst dann ist es zu wenig. Das kann man ja anschließend im Detail durchrechnen. Ich bin froh, dass Sie zumindest schon einmal die gesamten anderen Leistungen herausgenommen haben. Die Studie besteht nicht nur aus den Fallgeldern für das Zentrum. Bei der Studie das muss man dann diskutieren fallen die Ethikkosten zusätzlich an. Man wird hier über das Bundesamt für Strahlenschutz gehen müssen. Ich habe zugegebenermaßen leider schon Arzneimittelstudien gemacht, bei denen das gesamte Budget kaum für die Behördenleistungen und Ethikkommission ausgereicht hätte.</p>	<p>In Bezug auf die Budgets anderer Studien und einzelner anfallender Kosten können keine Aussagen getroffen werden. Die Angaben des Stellungnehmenden sind nicht hinreichend konkret und spezifisch.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
<p>DGHO</p>	<p><i>Auf die Fragen: Mich würde eine Sache ganz speziell interessieren, und zwar die Rekrutierungszahlen. Selbst wenn man Ihren modifizierenden Vorschlägen folgen würde: Was glauben Sie, wie lange eine solche Studie dauern würde und wie die Rekrutierungszahlen aussähen? In Anbetracht der Tatsache, dass Sie in einem Punkt geschrieben haben, das sei deutschlandweit wahrscheinlich ähnlich unrealistisch - vielleicht sogar europaweit -, würde ich Sie fragen, wie Sie das im Gesamtkontext einschätzen?</i></p> <p>Die größte Studie, die bis jetzt zu Lebermetastasen randomisiert durchgeführt wurde, hatte untersucht: Soll man zusätzlich zur Leberchirurgie eine Chemo geben? Das ist eine sehr schwierige Fragestellung, auch dort sind 360 Patienten eingeschlossen worden. Das zeigt, dass die Möglichkeiten von prospektiven Studien immer limitiert sind. Ich denke, man muss sich bei einer solchen potenziellen Studie noch einmal über den Endpunkt einig werden, also was wir beobachten wollen. Mortalität - hatte ich schon ausgeführt - werden wir wahrscheinlich nicht beeinflussen können.</p> <p>In Ihrem ersten Schritt für die Vorstudie wurde genannt, es sei relevant, erst einmal zu messen, ob man tatsächlich die Entscheidung des Arztes relevant beeinflusst. Eine andere Frage ist ja immer noch: Findet man dort, wo im PET etwas leuchtet, dann auch wirklich einen Tumor? Das kann man ja auch noch einmal fragen. Aber: Würde es die Entscheidung relevant beeinflussen?</p> <p>Was ich mir vorstellen könnte, ist, dass man zum Beispiel eine Untersuchung in der Art durchführt:</p>	<p>Das Gesamtüberleben wird in der Richtlinie nicht notwendig als (primäre) Zielgröße der Hauptstudie gefordert. Der Stellungnehmende erwägt daher, grundsätzlich auch nachvollziehbar, weitere Zielgrößen. Die genannte, bereits realisierte Größenordnung kann für die Erprobung ebenfalls ausreichen. Das durch den Stellungnehmenden skizzierte Vorgehen in Bezug auf die Vorstudie ist nachvollziehbar und könnte in einem Studienkonzept verwendet werden.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>Man untersucht Patienten mit einem PET/CT, macht bei dieser Gelegenheit auch ein diagnostisches CT. Das heißt, man hat in dem Moment theoretisch fast alle Informationen zusammen. Man kann dann das Tumorboard lokal tagen lassen, mit oder ohne die PET-Komponente. Der Vorteil an diesen Bildern ist: Man kann sie tatsächlich transferieren. Wir hatten das vor zehn Jahren mit dieser Lebermetastasenstudie, die Herr Hohenberger genannt hatte, auch durchgeführt: Es wurde noch einmal eine Art virtuelles Tumorboard bzw. gestelltes Tumorboard gemacht, wobei der spätere Behandler noch einmal die gleichen Bilder anschaut. Man misst dort nicht hundertprozentig das Gleiche. Das muss man auch ganz ehrlich sagen, weil die Entscheidung eines Chirurgen unter Umständen anders ausfallen könnte, wenn er am nächsten Tag tatsächlich in den OP-Saal gehen muss, gegenüber der, wenn er die Entscheidung in einem etwas artifiziellen Setting trifft. Aber das wäre eine gute Möglichkeit, um tatsächlich mit ein und denselben Bildern, mit ein und demselben Patienten zu messen: Beeinflusst das die Entscheidung, ja oder nein? Es wäre auch eine sehr transparente Möglichkeit, das zu machen. Das würde zumindest diese Vorstudie erheblich vereinfachen, und man könnte dann die Daten sammeln. Das wäre eine Variante.</p> <p>Für eine randomisierte Studie dann einen Teil der Patienten mit, ein Teil ohne PET? - Ich weiß nicht genau, ob man demgegenüber noch sehr viel mehr lernen würde, wenn man sich tatsächlich auf diese Entscheidung der Ärzte erst einmal kaprizierte. Da würde man ein sehr weites Feld aufmachen, also: Wann erachte ich eine Resektion einer zusätzlichen kleinen Metastase, die ich woanders noch finde, als sinnvoll und nehme die einfach bei der Operation mit, möglicherweise bei dem gleichen Eingriff? Und landet man noch sehr viel mehr in dem nicht extrem gut definierten Feld: Wann ist eine Resektion noch sinnvoll? Welche Zeitspanne möchte ich bei einem Patienten im Median haben? Wo bekommen die Patienten nach knapp einem Jahr ein Rezidiv? Das ist der Median, das heißt, die Hälfte der Patienten. Es gibt immer welche, die lange überleben, aber wir haben inzwischen auch von der Radiofrequenzablation gelernt, dass Patienten auch profitieren, wenn sie ein Rezidiv bekommen, dass das Langzeitüberleben trotzdem besser ist. Hintergrund ist: Man kann eine Metastasen unter Umständen auch noch nach einem Jahr noch reseziieren. Das wäre eine superkomplexe Studie, die wir auch gern durchführen würden, aber bei der nicht das PET im Fokus steht.</p>			
<p>DGHO</p>	<p>Ich glaube, wir diskutieren nicht, dass die Überlebenszeit das Wichtigste für die Patienten - auch in einem palliativen Setting - ist. Wir wissen aus den Medikamentenstudien, dass Patienten, die nach der Intervention mehr als zwölf Monate leben, keine Korrelation mehr zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben haben. Der Grund ist, dass in der Zeit, die danach kommt - das sind bei diesen Patienten Jahre -, durch andere Medikamente, andere Interventionsstrategie die Überlebenszeit ebenfalls verlängert wird, sodass Sie eine Verbesserung des Effekts haben.</p> <p>Allein in den letzten zwei Jahren sind für das kolorektale Karzinom zwei Medikamente zugelassen</p>	<p>Das Gesamtüberleben wird in der Richtlinie nicht notwendig als (primäre) Zielgröße der Hauptstudie gefordert. Wesentlich ist hier die Wahl einer oder mehrerer patientenrelevanter Zielgrößen. Die berichteten Unterschiede der Le-</p>		<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>worben, die beide die Überlebenszeit verlängern. Wenn jetzt da eine Ungleichgewichtigkeit der Gruppen darin ist, dann haben Sie in der einen Gruppe nur deswegen die Verlängerung der Überlebenszeit, weil die dieses Medikament bekommen hat.</p> <p>Wenn die Immuntherapie, wie wir jetzt erwarten würden, auch beim kolorektalen Karzinom greift - dafür gibt es Hinweise, und da ist ein Ungleichgewicht -, dann haben Sie die Idee, das ist das PET am Anfang gewesen, aber es ist das gewesen, was wir nach zwei Jahren an Immuntherapie geben. Und selbstverständlich würden wir den Patienten das nicht vorenthalten, weil sie vor drei Jahren in einer PET/CT-Studie randomisiert worden sind und das nicht vorgesehen war. Das heißt, das Problem ist: Ja, man muss immer Überlebenszeit nehmen, aber Sie müssen realistische Punkte vorher greifen, sodass Sie sicher ein Ergebnis bekommen.</p>	<p>benserwartungen zwischen Operierten (Metastasenresektion) und nicht Operierten sind von sehr erheblichem Ausmaß. Es ist nicht absehbar, dass durch die Verbesserung der Arzneimitteltherapie ähnliche Größenordnungen erreicht werden. Insofern zukünftig neuere Arzneimitteltherapien verfügbar werden, kann im Rahmen des Studienprotokolls dann sichergestellt werden (ggf. auch durch Addenda), dass eine differente Anwendung dieser Therapien vermieden wird.</p>	<p>den BE.</p>
<p>DGHO</p>	<p><i>Auf eine Frage bezüglich des klinischen Settings: Also ich stelle mir das so vor, dass Sie Patienten haben - wir sprechen hier nur von der Rezidivsituation -, die ein gesichertes Rezidiv oder einen sehr hohen Verdacht auf ein Rezidiv haben. Die bekommen in der Regel eine konventionelle Diagnostik, und erst dann, wenn man sich nicht ganz sicher ist, ob es Fernmetastasen gibt, kommen die überhaupt für ein PET/CT infrage, um die weitere Therapie durchzuführen.</i></p> <p><i>Wenn Sie sich Ihre Zahlen vor Augen führen - natürlich können Sie mir keine konkreten Zahlen nennen -, ich weiß, dass es bei einer Rezidivsituation generell sehr schwierig ist, Zahlen zu nennen, was glauben Sie denn, wie realistisch es ist, eine solche Studie deutschlandweit zu initiieren? Mit welchen Fallzahlen ist zu rechnen, und wie lange würde sie dauern??)</i></p> <p>Ich überlege gerade, wie viele Patienten wir bei uns einschließen könnten. Ich denke, wir würden auf nicht mehr als zwei im Monat kommen. Wenn man diese Umfragen macht, „was glauben Sie, wie viele Patienten Sie rekrutieren können?“ Es ist sehr schlau, die Zahl als Erstes durch drei zu teilen, wenn man die Zahlen von allen bekommt. Dann hat man eine ungefähr realistische Planung, weil wir alle zu Selbstüberschätzung neigen.</p> <p>Allerdings ist die Anzahl der Studienzentren, die Sie da zur Verfügung hätten, automatisch begrenzt. Sie brauchen ein großes Zentrum, weil dort ein PET da sein muss. Wenn da vorher eine Überweisung ist, wird das de facto am Ende nicht passieren. Dann fallen Ihnen am Ende Patienten aus irgendwelchen logistischen Gründen heraus. Das heißt, Sie können erst einmal nur Patienten nehmen, die an</p>	<p>Die Aussagen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Es sei jedoch darauf verwiesen, dass es sich bei Rezidiven von kolorektalen Karzinomen nicht um sehr seltene Ereignisse handelt und die genauen Patientencharakteristika durch die Vorstudie erst ermittelt werden sollen. Nicht nachvollziehbar ist, weshalb eine Aussage zur Therapieänderungen (die nicht generell als patientenrelevant zu betrachten ist) mit einer geringeren Fallzahl möglich sein sollte.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>den mehr oder weniger Unikliniken und - die gleiche Anzahl noch einmal - ähnlich großen Krankenhäusern zugewiesen worden sind.</p> <p>Wir unterhalten uns jetzt nicht darüber, dass jeder Patient, bei dem man dort operieren möchte, nachher in die Studie soll; das ist ja unsinnig. Das ist nicht das, wie wir Patienten im Moment zum PET zuweisen. Und wenn man all diese Patienten hineinnehmen würde, wäre die Zahl höher, aber dann verwässert man das völlig. Sondern wir unterhalten uns nur über die, bei denen man tatsächlich nachher noch einen Katalog machen und sagen würde: Gut, das sind strittige Fragen, die man per PET klärt. - Und da, wie gesagt, ist mit wesentlich mehr als 60 oder 100 Patienten pro Deutschland und Jahr zu rechnen. Das ist unrealistisch. Vielleicht reicht es ja in diesem artifizialen Setting. Also wenn man jetzt einfach 200 PET/CT-Untersuchungen sammelt, gut dokumentiert, so aufbereitet, dass man sie noch einmal zentral anschauen und sich dann die Frage stellen kann: War das jetzt diese exemplarische Sammlung von Patienten? Hat das dort tatsächlich die Entscheidung beeinflusst? Und wie sieht man das, wenn man das noch einmal reviewt? Das kann ich mir sinnvoll vorstellen, wenn das als patientenrelevanter Endpunkt hier angesehen wird. Man wird natürlich bei den Patienten auch nebenbei mit erfassen wollen, wie lange sie leben - es wäre schade, das nicht zu tun, wenn man schon so viele Daten hat - und was weiter mit ihnen passiert ist. Aber vorherzusagen, ob das PET die Mortalität beeinflusst, geht nicht. Aber die Beantwortung der Frage, ob es da eine sinnvolle Entscheidungsänderung gegeben oder nicht, wäre mit einer solchen Patientenzahl unter Umständen möglich.</p>			
<p>DGHO</p>	<p><i>Auf die Fragen: Es ist ja eine Rezidivsituation, in der wir uns befinden, und das sind ja klinisch und auch in der Morphologie und in der Anatomie und Pathologie dann durchaus extrem heterogene Patienten. Die haben teilweise schon Krankengeschichten hinter sich mit unterschiedlichen Vorbedingungen, auch durchaus abseits der Onkologie. Inwieweit glauben Sie, dass Sie überhaupt diese sehr heterogene Situation später soweit auch mit den Zahlen standardisieren können, dass Sie da im Grunde genommen auch eine gewisse Gruppengleichheit sicherstellen können? Das spielt ja nachher auch eine Rolle bei der Zahl der Patienten, die Sie einschließen müssen. Das hat mich auch noch einmal bewegt. Denn eine Metastase, die Sie da detektieren, kann ja plötzlich in der Lunge liegen, sie kann aber auch ganz woanders liegen. Das sind ja auch Fragen: Müssen dann in beiden Gruppen bestimmte Mengen an diesen Metastasen sein, wenn in der einen Gruppe dann mehr sind, die Lungenmetastasen gefunden haben, in der anderen aber wieder andere Metastasen? Das sind ja alles Punkte, die am Ende dazu führen, dass die Gruppen sehr ungleich werden könnten. Wie sehen Sie das in Bezug auf die Fallzahlen und überhaupt, um das Ganze handelbar zu machen, auch hinsichtlich der Aussagekraft hinterher?</i></p> <p>Ich kann das, glaube ich, zusammenfassen. Die Frage ist nicht neu für uns. Die Frage ist: Es geht</p>	<p>Dem Stellungnehmenden kann zugestimmt werden, dass es sich bei der in der Frage genannten Problemen um generelle Herausforderung bei der Durchführung von vergleichenden klinischen Studien handelt, die aber deren Realisierung nicht grundsätzlich entgegen stehen.</p> <p>Die Richtlinie sah in vorliegender Fassung ausschließlich die chirurgische Resektion der Metastasen vor. Dies geschah auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie, da</p>		<p>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</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>um die Präspezifikation relevanter prognostischer Faktoren. Das läuft so, dass Faktoren, die an sich schon bekannt, prognostisch relevant sind - Sie haben es gesagt: zum Beispiel pulmonale Metastasierung oder Allgemeinzustand - aber nur die, die präspezifiziert bekannt sind -, Stratifikationsmerkmale sind. Das heißt, Patienten werden so randomisiert, dass die Stratifikationsmerkmale in beiden Gruppen gleich verteilt sind. Das ist trotzdem noch eine große Herausforderung, aber wir müssen es nicht für diese Frage neu erfinden. Das wäre identisch mit dem, was wir für Medikamentenstudien auch machen würden, wo diese Stratifikation hineinkommt. Ein typisches Beispiel ist, wenn das Alter relevant wäre. Es gibt Krankheiten, wo das Geschlecht relevant ist, dafür muss man stratifizieren, wenn es so ist, zum Beispiel auch bei der Vortherapie.</p> <p>Die Antwort, die ich vorhin noch geben wollte: Ich glaube, dass, wenn wir über die Zahlen reden, wir vielleicht nicht nur über die operablen reden sollten, sondern wir müssen einfach auch realisieren, dass sich Patienten heute manchmal für andere lokale Therapien entscheiden. Dazu müssen lokale Maßnahmen, die nicht rein chirurgisch dazu sind, zumindest in die Zahlenberechnung einbezogen werden.</p>	<p>diese die chirurgische Resektion als primäres Verfahren ausweist. Aufgrund der Stellungnahme wird die Richtlinie dahingehend geändert, dass zusätzlich die Möglichkeit geschaffen wird, andere lokale Therapieverfahren einzusetzen.</p>	<p>vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokaltheraeutischer Verfahren kann jedoch ebenfalls vorgesehen werden.“</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
DGHO	<p><i>Auf die Aussage: Ich wollte da nicht missverstanden werden. Natürlich geht es um diese Stratifikationsinstrumente, aber die Frage ging eher dahin, ob das nicht ein in dieser Hinsicht durchaus sehr anspruchsvolles Patientensetting ist - anders als beispielsweise in der Primärsituation. Es ist ja auch keine Überraschung, dass es in der Regel immer viel mehr Studien zur Primärtherapie oder Primärsituation als zur Rezidivsituation gibt.</i></p> <p>Die Tatsache, dass es so viele Jahre, nachdem das PET zur Verfügung stand, noch nicht eine so gute Studie gibt, die jetzt alle hier Anwesenden zweifelsfrei überzeugt, zeigt ja, dass es nicht mit geringem Aufwand möglich ist, eine sehr gute Studie zu machen, ansonsten wäre die wahrscheinlich schon da. Ich stimme jedoch völlig mit Ihnen darin überein, dass das eine sehr komplexe Studie ist, insbesondere bezüglich der Frage: Was wird zusätzlich behandelt? - Eine Lungenmetastase sieht man ja im normalen CT besser als im PET. Aber wenn eine zusätzliche Metastase irgendwo anders ist, wird die mitrezeziert oder operiere ich den Patienten nicht. Das wird man hinterher sehen müssen. Ich glaube, dass es deswegen für diesen ersten Teil der Studie am einfachsten ist, ein und denselben Patienten zu betrachten, einmal das Tumorboard gegenüber dem PET-Ergebnis zu verblinden und das nachher noch einmal zu machen - mit PET-Ergebnis - und zu schauen, ob man unterschiedliche Ergebnisse erhält. Das könnte man auch mit verschiedenen Tumorboards machen, wenn man nicht das Vorher-Nachher haben möchte, mit verschiedenen Teams. Ich glaube, dass man dafür so zu einem Ergebnis kommt.</p> <p>Zur Randomisation: So etwas kann man machen. Ich fürchte, dass das für einen randomisierten Vergleich, bei dem man nicht den intraindividuellen Vergleich hat, was statistisch einfacher ist, sondern tatsächlich zwei Gruppen, eine sehr viel komplexere Situation ist, und dann spielen genau die Probleme eine große Rolle, die Sie gerade genannt haben.</p>	<p>Das durch den Stellungnehmenden skizzierte Vorgehen in Bezug auf die Vorstudie ist nachvollziehbar und könnte in einem Studienkonzept verwendet werden. In einer vergleichenden Hauptstudie ist (unabhängig davon, ob es sich um eine randomisierte Studie handelt) der durch den Stellungnehmenden zutreffend bezeichnete Vorteil (jeder Patient/Patientin fungiert als seine eigene Kontrolle) nicht mehr realisierbar. Es ist allerdings nicht erkennbar, inwiefern dies eine höhere Komplexität bedingte.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

<p>DGHO</p>	<p><i>Auf die Fragen: Nach meinem Verständnis ist jetzt ein bisschen durcheinandergelassen, was für eine Art Studie jetzt welche Rekrutierungsprobleme hat oder nicht. Ich meine verstanden zu haben, dass gerade für die Vorstudie, die in unserem Sinne auch dazu dienen soll, noch einmal die Patientenklintel für eine mögliche Hauptstudie zu fokussieren, jetzt keine besonderen Rekrutierungsprobleme da sind, weil man ja etwas größer, breiter herangeht und im Grunde genommen ja nach einer Spezifizierung sucht. Das wäre die eine Frage.</i></p> <p><i>Die sich daran anschließende Frage: Kann in dem jetzt vorliegenden Konzept noch etwas geändert werden in Bezug auf die vielleicht schon zu stark fokussierte Fragestellung - auch in der Vorstudie -, um das breit genug aufzustellen, was sowohl die Rekrutierung betrifft als auch die bessere Klärung der nach meinem Verständnis doch sehr heterogene, sehr komplexe Einzelfrage? Besteht diese Möglichkeit?</i></p> <p>Ich würde gegenüber dem Vorschlag, der momentan da ist - alle Patienten, bei denen der Primärtumor reseziert ist, die aber in irgendeiner Weise Metastasen haben -, empfehlen, das Kollektiv etwas anders wählen. Als Allererstes glaube ich, dass es sinnvoll ist, näher an die klinische Realität der jetzigen Zuweisung heranzugehen. Das heißt, man macht vorher zumindest ein CT und schaut und schließt dort schon einmal die Patienten aus, bei denen anhand des normalen CTs feststeht, dass man die Patienten ohnehin nicht operieren kann.</p> <p>Ich halte auch das Vorgehen, vorher ein Tumorboard zu haben, für höchst sinnvoll, und sich dann zu fragen: Bei welchen Patienten möchte man jetzt etwas ändern? Ich glaube, dass man den Katalog, diese Kriterien auch spezifizieren kann, indem man die Anzahl der Metastasierungsorte zum Beispiel, die vorher bekannt sind - oder Anzahl der Metastasen im konventionellen CT -, von vornherein begrenzt. Ich würde dringend empfehlen, auch solche Fragen wie allgemeine Operabilität hineinzunehmen. Ich würde auch dringend empfehlen, die Vorstellung an ein Tumorboard mit einer gewissen Expertise zu knüpfen, um da auch näher an die Realität heranzukommen, wenn das Ihre Frage beantwortet.</p> <p>Zweitens, die Rekrutierungsprobleme: Wenn Sie nachher diese so gestellten Indikationen vergleichen, kann ich mir vorstellen, dass man da für eine Vorstudie tatsächlich genügend Patienten hat, dass man diese Studie in einem vernünftigen Zeitraum beenden kann, mit ein bis zwei Jahren Rekrutierung. Ich muss zu bedenken geben, dass das eine Studie ist, bei der man explizit das PET als Fragestellung betrachtet. Das heißt, wenn man das Bundesamt für Strahlenschutz fragt, wird es wahrscheinlich sagen, dass es zuständig ist - zusätzlich zu dem anderen behördlichen Aufwand. Das heißt, wenn man jetzt die Entscheidung treffen würde, die Studie zu starten, würde sie vermutlich Anfang 2017 den ersten Patienten rekrutieren können. Man hätte vermutlich frühestens Ende 2018 die kompletten Daten und könnte entsprechend später die Studie komplett auswerten bezüglich der Frage, ob es die Entscheidung beeinflusst. Sehr viel sportlicher wird man es wahrscheinlich nicht hinbekommen.</p>	<p>Es ist davon auszugehen, dass die vorab möglichen Einschränkungen der Patientinnen und Patienten bzw. Fallkonstellationen bereits in der Studienkonzeption erfolgen. Für Fälle, in denen eine Operation sicher ausgeschlossen werden kann stellt sich die Frage weiterer diagnostischer Abklärung nicht.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
--------------------	---	---	---

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
DGHO	<p><i>Auf die Frage: Gesetzt den Fall, wir haben jetzt diese Vorstudie, wie Sie es gerade vorgeschlagen haben: Schließen wir mit dem Ergebnis dieser Vorstudie eine Evidenzlücke, die wir jetzt haben?</i></p> <p>Mit dieser Vorstudie wüssten wir, ob die Entscheidungen beeinflusst werden. Ich glaube, das hat man retrospektiv an verschiedenen Studien bereits gezeigt. Die Frage wäre dann, in die prospektive Studie zu gehen, wenn man das zweistufig macht, so wie das jetzt vom GBA vorgeschlagen wurde.</p> <p>Ich glaube, man würde natürlich ein Stück Evidenz dazu beitragen: Eine prospektive Vorstudie, man hätte ein unabhängiges Board. Die Frage ist, ob das jetzt alle als relevant erachten. Ich weiß es nicht genau. Wenn man nachher darauf basierend eine Studie designet, braucht man wieder mindestens ein Jahr zur Vorbereitung und hat dann eine Studie, bei der man jetzt nicht genau weiß, wie sie ist. Ich meine, sie würde in fünf, sechs Jahren beginnen.</p> <p>Was ich zu bedenken gebe, ist: Bei drei Studien zur perioperativen Therapie von Lebermetastasen wurde in den letzten Jahren die Rekrutierung vorzeitig beendet, weil die halt zu schlecht war. Das heißt, die von vielen Klinikern als interessanter erachtete Frage wäre: Was ist wirklich Resektabilität? Dazu trägt das PET nach Meinung vieler bei. Ich persönlich bin mir nicht ganz sicher, ob jetzt vom Kostenaspekt bei diesen Patienten mit den Medikamentenkosten, Kosten für die Operation die PET-Kosten, wenn man eine Vorselektion anhand solcher Tumorboards macht, wie ich gerade gesagt habe, und nur die zuweisen darf, dann die PET-Kosten in den Gesamtbehandlungskosten einen relevanten Stellenwert bilden. Das müssen Sie beurteilen. Aber von vielen Klinikern wird im Moment, glaube ich, viel stärker als relevant erachtet: Was bestimmt unsere Resektabilität, wie viele Metastasen sind das? Haben wir zusätzliche molekulare Marker, die wir finden können? - Das ist ein Feld, in dem wir dringend Forschung bräuchten, in dem es auch hochinteressant wäre, das PET mit einzubinden. Die reine PET-Fragestellung wäre jetzt nichts, was man nachher in drei, vier Jahren hochrangig publizieren könnte. Das muss man auch sagen, dass das dann nicht besonders beachtet würde. Das würde sicher auch den persönlichen Enthusiasmus - ohne dass das jetzt jemand boykottiert - bremsen, da würde keiner extrem viel Freizeit hineinstecken, um nachher die Studie extrem schnell zum Laufen zu bekommen. Ich glaube, da muss man auch realistisch sein. Dafür müsste man die noch interessanter machen. Wenn man jetzt ansonsten fragt „Wie verhalten sich verschiedene Tumorboards in der Frage der Resektabilität?“ und solche zusätzlichen Fragen mit in dem Budget geklärt werden können, dann würde man die Studie anreichern, und dann wäre es möglicherweise auch für die Beteiligten interessanter und hätte auch einen Effekt auf die Rekrutierung.</p>	<p>Dem Stellungnehmenden in insofern zuzustimmen, als dass die Frage der Resektabilität (genauer: des Nutzens der Resektion) nicht nur in Bezug auf den Beitrag der PET/CT gestellt werden kann. Es können, im Rahmen von Studienkonzepten, ggf. auch zusätzliche Kriterien erhoben werden. Es wird jedoch auch die Wirtschaftlichkeit der Studiendurchführung zu beachten sein. Eventuelle Heterogenitäten zwischen Tumorboards bzw. Studienzentren im Rahmen der Erprobung werden voraussichtlich zu berücksichtigen sein.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
DGHO	<p>Eine kurze Zusammenfassung: Das Risiko, das Sie eingehen, ist, dass bei der deutschen Vorstudie herauskommt, dass die Daten ähnlich wie die in Liverpool sind, mit dem Risiko, dass die Daten in Deutschland etwas schlechter sind, weil wir den Nebenweg haben, dass das PET/CT sowieso durchgeführt wird.</p>	<p>Wie dargelegt, ist der genannten Studie lediglich zu entnehmen, welche zahlenmäßigen Anteile an Patienten/Patientinnen zusätzlich</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
		<p>eine PET/CT erhielten. Insbesondere ist nicht ablesbar, welche Charakteristika diese Patientinnen und Patienten ggf. von denjenigen unterschied, die keine weitere PET/CT erhielten. Es ist wesentliches Ziel der Vorstudie, dies zu leisten, damit die Einschlusskriterien für die Hauptstudie entsprechend bestimmt werden können.</p>	<p>sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>
<p>DEGR O</p>	<p>Vonseiten der DEGRO gibt es einige Punkte, vielleicht eine wichtige Frage, das klang bei den bisherigen Vorrednern schon an: Die Behandlung ist relativ komplex. Was hier ein bisschen auffällt, ist, dass man sich das als Frage der chirurgischen Intervention anguckt. Wenn wir uns aber überhaupt Metastasenbehandlungen angucken, die bei limitierter Erkrankung zum Teil ja doch in potenziell heilendem Ansatz ist, stellt man fest, dass es eine Vielzahl von lokal ablativen Maßnahmen gibt, wie auch die stereotaktische Bestrahlung, und die Frage ist, wenn man schon den Aufwand macht - weil das ja das Ergebnis fälscht bzw. viele Patienten zum Teil operiert werden, zum Teil mit radiologisch interventionellen Maßnahmen behandelt werden, zum Teil stereotaktisch, lokal abladiert werden -, ob man nicht auch mit hineinnimmt, dass eben das die entscheidende Frage ist, weil das alles auch das Outcome der Patienten beeinflusst. Das ist ein wichtiger Punkt.</p> <p>Zweitens: Wenn man das schon macht, wäre es auch sinnvoll, dass man versucht, eine prospektive Definition, was eigentlich oligometastasiert ist und was nicht, hineinnimmt, um für die Zukunft Kriterien zu finden, wann es eigentlich Sinn macht, überhaupt darüber nachzudenken, ob eine lokale Maßnahme bei einer an sich metastasierten Erkrankung sinnvoll ist oder nicht.</p> <p>Noch ein Punkt in die gleiche Richtung: die Etablierung bzw. auch Finanzierung einer transnationalen Forschung, um vielleicht Faktoren zu finden, die besagen, wann das Sinn macht bzw. wer davon eigentlich profitiert.</p>	<p>Die Richtlinie sah in vorliegender Fassung ausschließlich die chirurgische Resektion der Metastasen vor. Dies geschah auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie, da diese die chirurgische Resektion als primäres Verfahren ausweist. Aufgrund der Stellungnahme wird die Richtlinie dahingehend geändert, dass zusätzlich die Möglichkeit geschaffen wird, andere lokale Therapieverfahren einzusetzen.</p>	<p>Die Richtlinie wird wie folgt geändert: in §4 Absatz 3 wird Satz 2 wie folgt geändert: „Zur Lokalthapie von Fernmetastasen soll im Rahmen der Studie primär deren Resektion vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokalthapeutischer Verfahren kann jedoch eben-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
				falls vorgesehen werden.“
DEGR O	<p><i>Auf die Frage: Ich wollte nur wissen, ob mein Eindruck heute richtig ist, dass auch das wieder eine Bestätigung ist: Die Therapeuten sind eher kritisch, die Diagnostiker sind eher positiv.</i></p> <p><i>Und die Aussage: Die Entscheidung, ob PET gemacht wird oder nicht, wird im Tumorboard gefällt, und die Entscheidung kommt vom Kliniker. Das heißt, jedes PET, das wir machen, wird vom Klinikum, vom Hämatonkologen, vom Chirurgen angemeldet, und das PET tut den Kollegen richtig weh. Das sind ja meist stationäre Patienten. Den Kollegen werden dann die Kosten nach der entsprechenden Bestimmung für das PET in Rechnung gestellt. Dennoch melden sie diese Untersuchung an, und deswegen passen die Kollegen sehr genau auf, wirklich nur die Zahl an PETs zu machen, die wirklich sinnvoll und notwendig sind. Also von daher wissen die Dienstleister, die Anforderung kommt vom Kliniker. Von daher denke ich nicht, dass wir hier unnötig oder übermäßig PET einsetzen. Im Gegenteil: Das wird wohldosiert gemacht. Ich erlebe im chirurgischen Tumorboard, dass die Chirurgen sagen: „Wir machen eine OP, aber da sind noch andere Veränderungen da, die wir nicht einschätzen können - kleinere MR-Herde oder Knochenherde, Lungenherde -, wo wir wissen wollen, ob das Metastasen sind oder nicht!“ - Woraufhin dann der chirurgische Kollege das PET bei uns anmeldet.</i></p> <p>Aus strahlentherapeutischer Sicht kann ich nur sagen: Wir schätzen die Informationen, die wir dadurch zusätzlich gewinnen, als sehr hoch ein. Das ist nämlich genau die Antwort, die hier schon kam. Da geht es nämlich wirklich um die Frage: Sind das nur ein oder zwei oder mehr? Für uns ist das entscheidend zu wissen, denn dann macht die lokale Behandlung eigentlich keinen Sinn, und das ist die Frage, die es zu klären gilt. Bei der Definition bzw. der Indikationsstellung für eine Lokalthherapie oder nicht in einer metastasierten Situation hilft uns das PET häufig entscheidend weiter.</p>	Die Aussagen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DEGR O	<p><i>Auf die Aussage: Ich wollte da nicht missverstanden werden. Natürlich geht es um diese Stratifikationsinstrumente, aber die Frage ging eher dahin, ob das nicht ein in dieser Hinsicht durchaus sehr anspruchsvolles Patientensetting ist - anders als beispielsweise in der Primärsituation. Es ist ja auch keine Überraschung, dass es in der Regel immer viel mehr Studien zur Primärtherapie oder Primärsituation als zur Rezidivsituation gibt.</i></p> <p>Ich denke, der entscheidende Punkt ist doch: Kann ich durch die zusätzlichen Informationen entweder dem Patienten etwas ersparen oder enthalte ich ihm ohne diese zusätzlichen Informationen etwas vor, was er eigentlich braucht?</p> <p>Der Ansatz, dass man mit dem PET/CT beide Untersuchungen hat, wie hier angesprochen ist, so dass man gegebenenfalls sowohl die Information über das CT und die Zusatzinformation über das</p>	Die Richtlinie sah in vorliegender Fassung ausschließlich die chirurgische Resektion der Metastasen vor. Dies geschah auf der Grundlage der aktuellen Leitlinie, da diese die chirurgische Resektion als primäres Verfahren ausweist. Aufgrund der Stellungnahme wird die Richtlinie dahingehend geän-		Die Richtlinie wird wie folgt geändert: in § 4 Absatz 3 wird Satz 2 wie folgt geändert: „Zur Lokalthherapie von Fernmetastasen

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>PET hat und das zu einer Änderung des Vorgehens führt, halte ich für einen durchaus sinnvollen Ansatz. Dadurch kann man auch die Vorstudie vernünftig machen.</p> <p>Ich denke schon, dass es auch sinnvoll ist, weil die Frage ist ja eigentlich nicht „Operiere ich oder nicht?“, sondern „Ändere ich das Therapievorgehen durch die zusätzlichen Informationen?“, sodass man durchaus auch andere lokalablativ Verfahren dort einschließen sollte, die häufig auch in Kombination sind. Denn die Frage ist: Ändert sich durch eine potenzielle Zusatzinformation etwas in unserem Vorgehen?</p>	<p>dert, dass zusätzlich die Möglichkeit geschaffen wird, andere lokale Therapieverfahren einzusetzen.</p>	<p>soll im Rahmen der Studie primär deren Resektion vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokaltherapeutischer Verfahren kann jedoch ebenfalls vorgesehen werden.“</p>
DRG	<p>Er [Anm. GF: Herr Folprecht] hat die englische Studie zitiert, und ich möchte gern dazu ergänzend aus unseren S3-Leitlinien - denn wir haben ja eine S3-Leitlinien kolorektales Karzinom, und darüber haben wir heute noch nicht gesprochen - zitieren. Darin steht: Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden, mit einem Evidenzgrad IIb. - Das ist unsere aktuelle S3-Leitlinie und da ist das, worüber wir aktuell diskutieren, schon genannt, sodass man überlegen muss - zusammen mit der von Herrn Folprecht zitierten Studie, in der ebenfalls nachgewiesen wurde, dass die PET-Diagnostik bezüglich der Frage „Müssen diese Patienten operiert werden oder müssen sie möglicherweise nicht mehr operiert werden, weil sie nämlich in einem nicht mehr resektablen Zustand sind?“ eigentlich schon geklärt ist -, ob wir diese Studie zur Frage einer Differenzierung in operable versus nichtoperable Patienten tatsächlich noch brauchen. Das möchte ich generell infrage stellen.</p> <p>Wenn es ums rezidivierende kolorektale Karzinom geht, wurde 2014 von Ihnen bereits eine Änderung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung beschlossen und der Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom dort schon für die ambulante spezialfachärztliche Versorgung anerkannt. [...] Deswegen ist es schon verwunderlich, dass in unterschiedlichen Teilen des Gesundheitssystems Dinge unterschiedlich beurteilt werden. Das heißt, ich stelle auch bezüglich der Frage nach dem rezidivierenden kolorektalen Karzinom die Notwendigkeit einer erneuten Studie infrage.</p>	<p>Die von dem Stellungnehmenden zitierte Leitlinienformulierung und weitere Formulierungen in der Leitlinie machen den unsicheren („kann“) Charakter der Empfehlung deutlich, sodass diese eher als Bestätigung für eine erhebliche Unsicherheit zu werten sind. Im Übrigen sei darauf verwiesen, dass Leitlinienempfehlungen für die Bewertung der Methode nicht bindend sein können. Die Benennung der PET/CT im Rahmen der ambulanten, spezialfachärztlichen Versorgung stellt keine Anerkennung der Methode dar – hierdurch wird lediglich eine der ohnehin bestehenden Kranken-</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
	<p>Ich möchte abschließend noch zu dem Vorschlag bezüglich der Erstellung einer Studie Stellung nehmen. Da gibt es noch einen Punkt, den ich für ganz kritisch halte. In dieser vorgeschlagenen Studie wird explizit darauf abgehoben, dass symptomatische Patienten eingeschlossen werden - das ist die Studie mit der Frage Rezidiv eines Kolonkarzinoms. Das heißt, da sollen nur Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund der klinischen Untersuchung oder ihrer Symptomatik den Verdacht auf ein Rezidiv haben. Das entspricht nicht dem klinischen Prozedere, sondern das klinische Prozedere bei den meisten Patienten ist so, dass ein Rezidiv relativ frühzeitig durch eine Änderung der Tumormarker erkannt wird und nicht anhand der Symptomatik des Patienten oder der klinischen Untersuchung. Wenn so etwas in einer Studie steht, dann müssen wir uns keine Gedanken mehr darüber machen, ob wir hinterher überhaupt noch irgendeine Bildgebung machen, denn wenn die Patienten erst diagnostiziert werden, wenn sie symptomatisch sind, oder aber möglicherweise durch die klinische Untersuchung diagnostiziert werden, dann ist es für die meisten Patienten zu spät.</p> <p>Das heißt: Wir sind einerseits der Meinung, dass wir für die beiden Fragestellungen, um die es hier geht, keine Studie mehr brauchen. Aber mit Blick auf die hier vorgeschlagene Studie möchte ich ganz klar sagen, dass das Patientenkollektiv, das hier eingeschlossen wird, nicht dem klinisch relevanten Patientenkollektiv entspricht.</p>	<p>hausversorgung analoge Leistungserbringungsmöglichkeit eingeräumt, ohne vorherige Bewertung und ggf. Anerkennung der Methode. Die genannte Frage zur Operabilität – genauer: ob eine Operation oder deren Unterlassung – zu besseren Ergebnissen führt, ist in vielen Fällen offen. Die Suche nach möglichen Rezidiven ist nicht Gegenstand der Beratungen.</p>	
<p>DRG</p>	<p><i>Auf die Frage: Ich wollte nur wissen, ob mein Eindruck heute richtig ist, dass auch das wieder eine Bestätigung ist: Die Therapeuten sind eher kritisch, die Diagnostiker sind eher positiv.</i></p> <p>Ich denke, das Entscheidende ist das, was Sie auch schon gesagt haben. Lymphknoten - es würde niemand auf die Idee kommen, ein PET zu machen bezüglich der Frage Lymphknotenmetastasen beim kolorektalen Karzinom, weil wir wissen, dass es da nichts bringt. Das ist international so nachgewiesen, das macht keiner, nicht nur in Deutschland nicht, sondern international nicht.</p> <p>Es kommt auf die Fragestellung an, und die zwei Fragestellungen, um die es heute hier geht, sind Fragestellungen, die in der Literatur bereits belegt sind. Nach Lymphknotenmetastasen beim kolorektalen Karzinom hat keiner gefragt, und da würde auch nie jemand ein PET machen. Ich denke, es kommt extrem auf die Fragestellung an: Wo macht ein PET Sinn und wo macht ein PET keinen Sinn? Für das Beispiel, das Sie gerade genannt haben – Lymphknotenmetastasen -, macht ein PET keinen Sinn.</p> <p>Bei einem Patienten mit einem kolorektalen Karzinom - und der hat eine Lebermetastase oder zwei, die ich möglicherweise operieren würde, wenn sie gut genug liegt – ist dann die Frage zu stellen: Hat er möglicherweise irgendwo anders im Körper noch Metastasen - was ja der Fall sein kann? Da macht ein PET/CT wieder Sinn. Und das sind Patienten, die uns im Rahmen der Klinik zum PET/CT geschickt werden. Zur Frage der Lymphknotenmetastasen wird uns keiner geschickt, das macht keinen Sinn. Es ist ganz davon abhängig: Welche Fragestellung möchte man beantworten? Wenn es</p>	<p>Die Äußerungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Frage des Nutzens der PET/CT bei begrenzter Metastasierung zur Entscheidung über die Frage, ob eine operative Resektion der Metastasen durchgeführt werden sollte, steht im Mittelpunkt der Erprobung.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	von der Fragestellung abhängig ist, gibt es auch keine Diskrepanz mehr zwischen dem Zuweiser und dem Bildgeber. Es ist nicht so, dass der Bildgeber alles ins PET, ins Kernspin oder ins CT schieben möchte.			
DRG	In Ergänzung zu dem, was ich gerade gesagt hatte und was auch Herr Buck gesagt hat: Sie sind hier in der komfortablen Lage - mit Blick auf die Zuweiser -, dass wir Zuweiser und - ich nenne es einmal so - Bildgeber haben. Die Bildgeber machen keine Selbstzuweisung. Weder der Nuklearmediziner noch der Radiologe weist sich selber zu, sondern wir sind sowohl in der Klinik als auch im ambulanten Bereich auf Zuweisung durch die Zuweiser angewiesen. Das heißt, das Risiko, dass wir jetzt selbst auf die Idee kämen, überall PET/CTs zu machen, besteht nicht. Das heißt, wenn Herr Hohenberger nicht schicken will, dann schickt er nicht. Das ist eine sehr komfortable Situation, in der Sie sich hier befinden. Die Wahrscheinlichkeit, dass wir uns selbst Patienten zuweisen, weil wir zum Beispiel eine eigene Therapiestation in der Radiologie haben, gibt es nicht. Das wird Ihnen nicht passieren. Im ambulanten Sektor wird Ihnen das auch nicht passieren.	Die Äußerungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DRG	<p><i>Auf die Frage: Gesetzt den Fall, wir haben jetzt diese Vorstudie, wie Sie es gerade vorgeschlagen haben: Schließen wir mit dem Ergebnis dieser Vorstudie eine Evidenzlücke, die wir jetzt haben?</i></p> <p>Ich persönlich glaube, dass der Wissenszugewinn durch diese sogenannte Vorstudie relativ umschrieben ist, weil wir die Daten eben aus Liverpool haben und es zu dem Thema verschiedene andere wohlretrospektive Arbeiten gibt, nicht prospektiv. Das heißt, der Vorteil wäre, es wäre eine zusätzliche prospektive Arbeit, aber der Wissenszugewinn wäre vermutlich relativ bescheiden.</p> <p>Wir reden immer noch von einer Vorstudie. Eine Vorstudie bedingt ja, dass es dann eine definitive Studie gibt. Und wenn man in den Antrag von GKV und KBV hineinschaut, stellt man fest, dass diese Hauptstudie vom Design her so ist, wie wir das bereits vor zwei Jahren diskutiert haben, nämlich mit einem Endpunkt Überleben. Ich denke, den Endpunkt Überleben mit den entsprechenden Nachteilen, mit Blick auf die sich sehr schnell ändernde Therapie haben wir heute ausreichend diskutiert. Das heißt, selbst wenn wir diese Vorstudie machen, die uns relativ wenig zusätzliche Informationen bringen wird, ist die Frage: Wie sieht denn dann die Hauptstudie aus? - So wie sie da steht, macht es keinen Sinn.</p>	Die Vorstudie dient insbesondere dazu, das Patientenkollektiv für die Hauptstudie genauer zu beschreiben, damit ggf. Patienten in die Hauptstudie eingeschlossen werden können, bei den die Erwartung einer Therapieänderung durch zusätzliche PET/CT-Befunde hinreichend hoch ist, damit die Hauptstudie auch mit einem begrenzten Aufwand durchführbar ist. Das Gesamtüberleben wird in der Richtlinie nicht notwendig als (primäre) Zielgröße der Hauptstudie gefordert. Wesentlich ist hier die Wahl einer oder mehrerer patientenrelevanter Zielgrößen. Eine Standardisierung von folgenden oder Begleittherapien ist in jeder kontrollierten Studie in gewissem Maße erforderlich.		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
DGN	<p>[...] ich wollte zunächst herausstellen, dass PET und PET/CT ein sehr wichtiges Werkzeug in der klinischen Onkologie darstellen, und ich hoffe, dass meine Kollegen mir da beipflichten, dass jeder, der im Tumorboard sitzt, kolorektale Patienten dort sieht, Beispiele kennt, bei denen das PET einen immanenten Wert dargestellt hat.</p> <p>Ich komme aus einem Zentrum. Wir führen in Würzburg etwa 4000 PET/CT-Untersuchungen pro Jahr durch. Ich gehe in sehr viele Tumorboards, und wir erleben, welchen Impact diese Diagnostik auf das Therapiemanagement hat.</p> <p>Wir wissen, dass beim Lungenkarzinom eine eindeutige Evidenz besteht. Fast jeder Patient mit Lungenkarzinom bekommt PET/CT im Rahmen der Diagnostik, auch beim Hodgkin-Lymphom ist PET/CT ein klarer klinischer Standard, wird regelmäßig bei fast allen Patienten gemacht.</p> <p>Beim kolorektalen Karzinom besteht die Schwierigkeit darin, dass es die Evidenz, wie es sie beim Lungenkarzinom, bei Morbus Hodgkin gibt, eben nicht gibt. Die Datenlage ist nicht da. Wir haben es in Deutschland nicht geschafft, die entsprechende Evidenz randomisiert, kontrolliert zu belegen. Dennoch ist international der Stellenwert von PET eindeutig.</p> <p>Ich bin Wissenschaftler, ich würde gerne ähnliche Studien durchführen. Meine Kollegen im Ausland lehnen solche Studien ab, weil im europäischen Ausland und in den USA PET/CT beim kolorektalen Karzinom Standard ist, gerade für die Fragen, die wir heute diskutieren, dass ich mit den Kollegen eine solche Studie national gar nicht machen kann, auch keine Forschungsmittel einwerben kann, sodass wir von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin den Standpunkt vertreten, dass eine Studie nicht mehr sinnvoll ist.</p> <p>PET/CT ist in der klinischen Routine angekommen. Die Evidenz ist zwar beim kolorektalen Karzinom deutlich schlechter als bei anderen Tumoren, das möchte ich klar zugeben. Dennoch ist so viel Evidenz da - es sind auch Studien genannt worden, die klar belegen, was für einen Impact PET/CT hat, und ich sehe, dass das ähnlich wie beim Lungenkarzinom ist: dass wir in einem signifikanten Anteil von Patienten Operationen vermeiden, aber auch Operationen ausdehnen können, das ganze Therapiemanagement ändern, und es gelingt eben durch PET mit diesem radioaktiven Traubenzucker, wo wir den Tumorstoffwechsel nutzen, um nicht nur sensitiv, sondern auch spezifisch zu erkennen, wo Metastasen sind.</p> <p>Wir alle kennen die Vorteile von CT, von MRT. Aber gerade MRT reduziert spezifisch - ich hoffe, Herr Antoch stimmt mir diesbezüglich zu -, und wir können mit PET gerade bei fraglichen Strukturen besser unterscheiden, ob wirklich eine Metastase vorliegt oder nicht. Diese hohe Spezifität ist eine Besonderheit der FDG-PET/CT. Das ist einfach ein Werkzeug, das ich auch für die Patienten mit kolorektalem Karzinom nutzen möchte. Deswegen ist es wichtig, dass es in der klinischen Versorgung verfügbar ist. Gleichwohl will ich anmerken, dass nicht jeder Patient mit kolorektalem CA ein PET/CT</p>	<p>Die Äußerungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Die Erkenntnislage bei anderen möglichen Einsatzfeldern der PET/CT ist nicht Gegenstand der Beratung. Es sei jedoch angemerkt, dass in Bezug auf das Rezidiv bei kolorektalen Karzinom sehr wohl bereits hochwertige Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt, die jedoch bisher keinen Nutzenbeleg erbracht hat.</p>	<p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung SV/KBV	Position GKV-	Beschlussentwürfe (BE)
	braucht.			
DGN	<p><i>Auf die Aussage: Ich wollte nur wissen, ob mein Eindruck heute richtig ist, dass auch das wieder eine Bestätigung ist: Die Therapeuten sind eher kritisch, die Diagnostiker sind eher positiv.</i></p> <p>Die Entscheidung, ob PET gemacht wird oder nicht, wird im Tumorboard gefällt, und die Entscheidung kommt vom Kliniker. Das heißt, jedes PET, das wir machen, wird vom Klinikum, vom Hämatonkologen, vom Chirurgen angemeldet, und das PET tut den Kollegen richtig weh. Das sind ja meist stationäre Patienten. Den Kollegen werden dann die Kosten nach der entsprechenden Bestimmung für das PET in Rechnung gestellt. Dennoch melden sie diese Untersuchung an, und deswegen passen die Kollegen sehr genau auf, wirklich nur die Zahl an PETs zu machen, die wirklich sinnvoll und notwendig sind. Also von daher wissen die Dienstleister, die Anforderung kommt vom Kliniker. Von daher denke ich nicht, dass wir hier unnötig oder übermäßig PET einsetzen. Im Gegenteil: Das wird wohl dosiert gemacht. Ich erlebe im chirurgischen Tumorboard, dass die Chirurgen sagen: „Wir machen eine OP, aber da sind noch andere Veränderungen da, die wir nicht einschätzen können - kleinere MR-Herde oder Knochenherde, Lungenherde -, wo wir wissen wollen, ob das Metastasen sind oder nicht!“ - Woraufhin dann der chirurgische Kollege das PET bei uns anmeldet.</p>	Die Aussagen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.
DGN	<p><i>Auf die Aussage: Ich wollte da nicht missverstanden werden. Natürlich geht es um diese Stratifikationsinstrumente, aber die Frage ging eher dahin, ob das nicht ein in dieser Hinsicht durchaus sehr anspruchsvolles Patientensetting ist - anders als beispielsweise in der Primärsituation. Es ist ja auch keine Überraschung, dass es in der Regel immer viel mehr Studien zur Primärtherapie oder Primärsituation als zur Rezidivsituation gibt.</i></p> <p>Es gibt da schon randomisierte Studien; die Ruers-Studie ist angesprochen worden, die methodische Schwächen hat, daraus kann man lernen. Ich denke, dass wir technisch eine Studie aufsetzen können, die diese Fragen auch wirklich suffizient beantworten kann.</p> <p>Die Sorge, die ich habe, ist, dass wir doch relativ schlecht rekrutieren, nämlich deshalb, weil die Patienten - wenn ich jetzt für mein Zentrum spreche - eben PET als Standard haben. Das heißt, wenn die in die Studie kommen, wird etwas weggelassen. Das muss ich dem Patienten vermitteln und muss durchaus davon ausgehen, dass er sagt: Nein, ich will das PET lieber trotzdem haben. - Wir werden das dem Patienten nicht verkaufen können, auch nicht dem klinischen Partner. Auch die Praxen, die uns in der Region zuweisen, haben uns als Standard anerkannt. Wir haben das bei Melanomen so erfahren, wo mir die Kliniker einfach sagen „Nein, mit PET/CT bist du besser als mit CT, das ist eine Zusatzinformation. Das ist anerkannt für uns. Wir lassen das nicht weg und geben den Patienten nicht in die Studie hinein.“ Oder es ist so, dass der Patient da nicht mitmacht. Das sind die Kritikpunkte, die ich da noch sehe.</p>	Die Aussagen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Es erscheint gegenwärtig nicht absehbar, ob und in welchem Umfang, Rekrutierungsschwierigkeiten tatsächlich bestehen könnten.		Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag (Begründung) / Kommentar	Auswertung Position GKV-SV/KBV	Beschlussentwürfe (BE)
Siemens	Ich habe in meiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es seit 13 Jahren keine reinen PETs ohne CT mehr gibt. Das heißt, wenn heute ein Patient in die Nuklearmedizin kommt, ist eher die Fragestellung: Wird ein PET/CT oder PET/MR gemacht? PETs gibt es eigentlich nicht mehr. Die wenigen Geräte, die es gibt, stammen aus dem letzten Jahrhundert. Deswegen hätte ich die Frage gestellt, warum in den Unterlagen immer noch zwischen PET und PET/CT differenziert wird, aber ich halte mich hier natürlich an die Spielregeln und möchte damit mein Statement beenden.	Im Rahmen der Erprobung sollen PET/CT-Kombinationsgeräte verwendet werden.	Aufgrund der vorgetragenen Argumente ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen in den BE.

B-5 Würdigung der Stellungnahmen von 2015

B-5.1 Position DKG/PatV

Das Ergebnis des zweiten Stellungnahmeverfahrens 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.

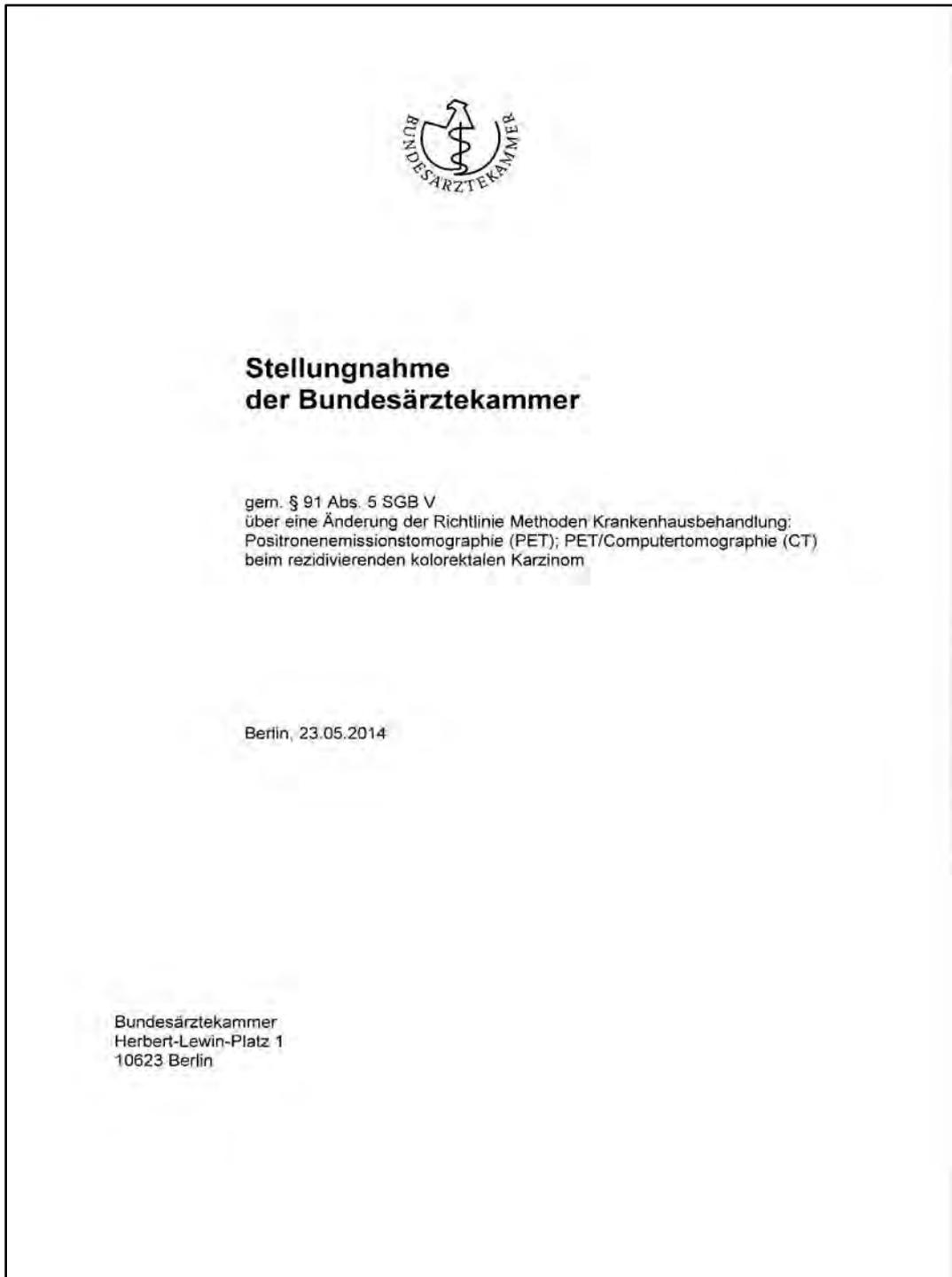
Daher wird die vorhandene Studienlage als bestmögliche Evidenz gemäß 2. Kap. VerfO gewertet und das Belassen in der stationären bzw. das Einführen in die ambulante Versorgung beschlossen.

B-5.2 Position GKV-SV/KBV

Aufgrund der erheblichen Heterogenität der Stellungnahmen zu der 2014 zur Stellungnahme vorgelegten Erprobungsplanung wurden, in Aufnahme einer Reihe von Problematiken, so umfangreiche Änderungen erforderlich, dass anschließend ein erneutes Stellungnahmeverfahren 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 Lokaltherapie von Metastasen im Rahmen der Studie bestimmt. Ergänzend können auch andere lokaltherapeutische (z. B. ablativ) Verfahren zu Anwendung kommen (Die Richtlinie wird wie folgt geändert: in § 4 Absatz 3 wird Satz 2 wie folgt geändert: „Zur Lokaltherapie von Fernmetastasen soll im Rahmen der Studie primär deren Resektion vorgesehen werden, die Anwendung anderer lokaltherapeutischer Verfahren kann jedoch ebenfalls vorgesehen werden“).

C Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sowie Wortprotokolle der Anhörungen von 2014 und 2015

C-1 Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen von 2014



Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 17.04.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom - aufgefordert.

Im Rahmen des gesetzlichen Auftrags gemäß § 137c Abs. 1 SGB V, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin zu prüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind, hat sich der G-BA mit der Überprüfung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/PET-CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom befasst. Ein entsprechender Antrag war im März 2003 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen gestellt worden.

Im Dezember 2006 hatte der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET/PET-CT u. a. zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom beauftragt. Das IQWiG legte hierzu am 28.08.2012 einen Abschlussbericht vor.

Im November 2012 beschloss der G-BA, von insgesamt 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 Erprobungsstudie/-Richtlinie gemäß § 137e Abs. 1 SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl wurden die Beratungen fortgesetzt; die Beratungen zu den übrigen Indikationen ruhen.

Zum Beratungsthema PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom führte der G-BA eine Anhörung mit Experten aus den zuständigen Fachgesellschaften durch. Aus der Anhörung resultieren Empfehlungen für eine mögliche Erprobungsstudie gemäß § 137e SGB V unter besonderer Berücksichtigung der Durchführbarkeit randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Als am ehesten aussichtsreich zur Durchführung einer Erprobung wurde demnach die Teilindikation der Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom eingeschätzt, da bereits RCT – wenn auch als ergebnisunsicher eingestufte – vorlägen. Wegen des Tracer-Gebrauchs bei der PET-Diagnostik wurde auch auf den erhöhten Gesamtaufwand zur Durchführung einer Erprobungsstudie mit Blick auf mögliche Auflagen nach dem Arzneimittelgesetz hingewiesen.

Um eine solche Erprobungsstudie konform mit der Verfahrensordnung des G-BA beschließen zu können, bedarf es zunächst eines Aussetzungsbeschlusses (§ 14 Abs. 2 Satz 1 Verfo). Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf den geplanten Beschluss zur Aussetzung der Beratungen. Die Stellungnahme bezieht sich dabei ausschließlich – ebenso wie der Beschlussentwurf – auf den stationären Sektor (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung). Für einen analog zu treffenden Beschluss im vertragsärztlichen Sektor (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zum ansonsten identischen Beratungsgegenstand sei auf eine entsprechende separate Stellungnahme verwiesen. Der Beschluss zur Durchführung der Erprobung unter Verabschiedung einer entsprechenden Richtlinie gemäß § 137e SGB V (de facto handelt es sich aufgrund von inhaltlichen Erwägungen um zwei getrennte Erprobungs-Richtlinien-Entwürfe) erfolgt ent-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

sprechend der Vorgaben des G-BA ebenfalls separat und wird daher gleichfalls mit separaten Stellungnahmen kommentiert.

Zur Aussetzung der Beratungen im Hinblick auf Erprobungs-Richtlinien nach § 137e SGB V liegen für das Thema PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom abweichende Beschlussentwürfe vor. Abweichend vom gemeinsamen Vorschlag von GKV-SV und KBV sieht der gemeinsame Beschlussentwurf von DKG und Patientenvertretern eine Konkretisierung der PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in Gestalt folgender Teilindikationen vor:

- zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv,
- mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.

In den tragenden Gründen wird die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom insbesondere auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts vom 28.08.2012, der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF, der US-amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie einer Expertenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 diskutiert:

- Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET/PET-CT beim rezidivierenden Kolorektalkarzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden könne. Für die erweiterte Fragestellung hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte zeigte sich eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik; das IQWiG betont aber, dass den zugrundeliegenden Daten mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde lag. Insgesamt bliebe trotz der nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT die Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie, d. h. wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirke, unbeantwortet.
- In der S3-Leitlinie der AWMF wird ausgeführt, dass die PET/PET-CT in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms keinen Stellenwert habe. Eine PET-CT könne hingegen bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden (allerdings nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie, da die Sensitivität ansonsten deutlich reduziert sei). In der programmierten Nachsorge habe die PET keinen Stellenwert, es sei denn zur Abklärung eines erhöhten Laborwerts für karzinoembryonales Antigen (CEA).
- Die Rolle von PET/PET-CT im Zusammenhang mit einem CEA-Anstieg als Hinweis auf ein Rezidiv wird auch in der Leitlinie des NCCN von 2013 thematisiert. Insbesondere bei der Interpretation dieser Leitlinie zeigen sich Differenzen zwischen den vorgelegten Beschlussentwürfen. DKG und Patientenvertreter sehen in den Empfehlungen der NCCN-Leitlinie bestätigt, dass PET/PET-CT im Rahmen einer abgestuften Diagnostik beim kolorektalen Karzinom 1.) mit einem bestätigten Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv (CEA-Anstieg mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik) eine Option sei.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Diese Empfehlung folge der Logik, dass ein CEA-Anstieg ein starker Prädiktor für Rezidive darstelle. In den von GKV und KBV formulierten tragenden Gründen hingegen wird auf eine erhebliche Heterogenität von Kriterien, wann von einem begründeten Rezidivverdacht ausgegangen werden könne, verwiesen. So sei durchaus nicht klar, dass allein eine CEA-Erhöhung einen Rezidivverdacht begründen könne. Ein erheblicher Anteil an kolorektalen Tumoren setze gar kein CEA frei. Die Erkenntnislage sei widersprüchlich und eine lediglich auf einer beobachteten CEA-Erhöhung basierende Definition eines Rezidivverdachts erscheine nicht zulänglich.

- Die Sachverständigenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 ergab offenbar unterschiedliche Einschätzungen bezüglich der Durchführbarkeit randomisierter Studien. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern hätten die Experten aber das Potenzial der PET-Diagnostik bei Verdacht auf Rezidiv im Rahmen eines unklaren CEA-Anstiegs zusätzlich zum Potenzial der PET-Diagnostik beim Kolorektalkarzinom mit gesichertem Rezidiv bestätigt. Zusammenfassend könne daher festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen der PET/PET-CT zwar noch nicht hinreichend belegt sei, aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf einen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau zeigten, das Potenzial einer Behandlungsalternative bestünde. Dies gelte für Kolorektalkarzinom sowohl mit bestätigtem Rezidiv als auch bei Verdacht auf Rezidiv.

Bei der Bewertung des Potenzials der Methode PET/PET-CT stimmen beide Beschlussentwürfe darin überein, dass die Ergebnisse zur Testgüte und die Ergebnisse bereits durchgeführter randomisierter Studien die Durchführung einer Erprobungsstudie nahelegen. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern gilt dies für Kolorektalkarzinome mit bestätigtem Rezidiv und Verdacht auf Rezidiv gleichermaßen; GKV-SV und KBV sehen in der Situation eines begründet bestehenden Rezidivverdachts eine eigene Fragestellung, die dementsprechend eine zweite Erprobungsstudie erfordern würde.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet. Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenauer Festlegung der Größe von Tumoren als auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.

Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass mit den vorgelegten Beschlussentwürfen zur Aussetzung der Beratungen die Grundlage geschaffen

Stellungnahme der Bundesärztekammer

werden soll, in einer Erprobungs-Richtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien zu erhöhen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.

Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der die Aussetzung konkretisiert für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.

Berlin, 23.05.2014



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



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT)
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Berlin, 23.05.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 17.04.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung - Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom - aufgefordert.

Im Rahmen des gesetzlichen Auftrags gemäß § 135 Abs. 1 SGB V, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer ambulanten vertragsärztlichen Versorgung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin zu prüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind, hat sich der G-BA mit der Überprüfung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/PET-CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom befasst. Ein entsprechender Antrag war im März 2003 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen gestellt worden.

Im Dezember 2006 hatte der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET/PET-CT u. a. zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom beauftragt. Das IQWiG legte hierzu am 28.08.2012 einen Abschlussbericht vor.

Im November 2012 beschloss der G-BA, von insgesamt 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 Erprobungsstudie/-Richtlinie gemäß § 137e Abs. 1 SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl wurden die Beratungen fortgesetzt; die Beratungen zu den übrigen Indikationen ruhen.

Zum Beratungsthema PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom führte der G-BA eine Anhörung mit Experten aus den zuständigen Fachgesellschaften durch. Aus der Anhörung resultieren Empfehlungen für eine mögliche Erprobungsstudie gemäß § 137e SGB V unter besonderer Berücksichtigung der Durchführbarkeit randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Als am ehesten aussichtsreich zur Durchführung einer Erprobung wurde demnach die Teilindikation der Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom eingeschätzt, da bereits RCT – wenn auch als ergebnisunsicher eingestufte – vorlägen. Wegen des Tracer-Gebrauchs bei der PET-Diagnostik wurde auch auf den erhöhten Gesamtaufwand zur Durchführung einer Erprobungsstudie mit Blick auf mögliche Auflagen nach dem Arzneimittelgesetz hingewiesen.

Um eine solche Erprobungsstudie konform mit der Verfahrensordnung des G-BA beschließen zu können, bedarf es zunächst eines Aussetzungsbeschlusses (§ 14 Abs. 2 Satz 1 Verfo). Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf den geplanten Beschluss zur Aussetzung der Beratungen. Die Stellungnahme bezieht sich dabei ausschließlich – ebenso wie der Beschlussentwurf – auf den vertragsärztlichen Sektor (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Für einen analog zu treffenden Beschluss im stationären Sektor (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) zum ansonsten identischen Beratungsgegenstand sei auf eine entsprechende separate Stellungnahme verwiesen. Der Beschluss zur Durchführung der Erprobung unter Verabschiedung einer entsprechenden Richtlinie gemäß § 137e SGB V (de facto handelt es sich aufgrund von inhaltlichen Erwägungen um zwei getrennte Erprobungs-Richtlinien-Entwürfe) erfolgt entspre-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

chend der Vorgaben des G-BA ebenfalls separat und wird daher gleichfalls mit separaten Stellungnahmen kommentiert.

Zur Aussetzung der Beratungen im Hinblick auf Erprobungs-Richtlinien nach § 137e SGB V liegen für das Thema PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom abweichende Beschlussentwürfe vor. Abweichend vom gemeinsamen Vorschlag von GKV-SV und KBV sieht der gemeinsame Beschlussentwurf von DKG und Patientenvertretern eine Konkretisierung der PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in Gestalt folgender Teilindikationen vor:

- zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv,
- mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.

In den tragenden Gründen wird die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom insbesondere auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts vom 28.08.2012, der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF, der US-amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie einer Expertenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 diskutiert:

- Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET/PET-CT beim rezidivierenden Kolorektalkarzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden könne. Für die erweiterte Fragestellung hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte zeigte sich eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik; das IQWiG betont aber, dass den zugrundeliegenden Daten mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde lag. Insgesamt bliebe trotz der nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT die Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie, d. h. wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirke, unbeantwortet.
- In der S3-Leitlinie der AWMF wird ausgeführt, dass die PET/PET-CT in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms keinen Stellenwert habe. Eine PET-CT könne hingegen bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden (allerdings nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie, da die Sensitivität ansonsten deutlich reduziert sei). In der programmierten Nachsorge habe die PET keinen Stellenwert, es sei denn zur Abklärung eines erhöhten Laborwerts für karzinoembryonales Antigen (CEA).
- Die Rolle von PET/PET-CT im Zusammenhang mit einem CEA-Anstieg als Hinweis auf ein Rezidiv wird auch in der Leitlinie des NCCN von 2013 thematisiert. Insbesondere bei der Interpretation dieser Leitlinie zeigen sich Differenzen zwischen den vorgelegten Beschlussentwürfen. DKG und Patientenvertreter sehen in den Empfehlungen der NCCN-Leitlinie bestätigt, dass PET/PET-CT im Rahmen einer abgestuften Diagnostik beim kolorektalen Karzinom 1.) mit einem bestätigten Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv (CEA-Anstieg mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik) eine Option sei.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Diese Empfehlung folge der Logik, dass ein CEA-Anstieg ein starker Prädiktor für Rezidive darstelle. In den von GKV und KBV formulierten tragenden Gründen hingegen wird auf eine erhebliche Heterogenität von Kriterien, wann von einem begründeten Rezidivverdacht ausgegangen werden könne, verwiesen. So sei durchaus nicht klar, dass allein eine CEA-Erhöhung einen Rezidivverdacht begründen könne. Ein erheblicher Anteil an kolorektalen Tumoren setze gar kein CEA frei. Die Erkenntnislage sei widersprüchlich und eine lediglich auf einer beobachteten CEA-Erhöhung basierende Definition eines Rezidivverdachts erscheine nicht zulänglich.

- Die Sachverständigenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 ergab offenbar unterschiedliche Einschätzungen bezüglich der Durchführbarkeit randomisierter Studien. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern hätten die Experten aber das Potenzial der PET-Diagnostik bei Verdacht auf Rezidiv im Rahmen eines unklaren CEA-Anstiegs zusätzlich zum Potenzial der PET-Diagnostik beim Kolorektalkarzinom mit gesichertem Rezidiv bestätigt. Zusammenfassend könne daher festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen der PET/PET-CT zwar noch nicht hinreichend belegt sei, aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf einen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau zeigten, das Potenzial einer Behandlungsalternative bestünde. Dies gelte für Kolorektalkarzinom sowohl mit bestätigtem Rezidiv als auch bei Verdacht auf Rezidiv.

Bei der Bewertung des Potenzials der Methode PET/PET-CT stimmen beide Beschlussentwürfe darin überein, dass die Ergebnisse zur Testgüte und die Ergebnisse bereits durchgeführter randomisierter Studien die Durchführung einer Erprobungsstudie nahelegen. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern gilt dies für Kolorektalkarzinome mit bestätigtem Rezidiv und Verdacht auf Rezidiv gleichermaßen; GKV-SV und KBV sehen in der Situation eines begründet bestehenden Rezidivverdachts eine eigene Fragestellung, die dementsprechend eine zweite Erprobungsstudie erfordern würde.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet. Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenauer Festlegung der Größe von Tumoren als auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.

Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass mit den vorgelegten Beschlussentwürfen zur Aussetzung der Beratungen die Grundlage geschaffen

Stellungnahme der Bundesärztekammer

werden soll, in einer Erprobungs-Richtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien zu erhöhen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.

Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der die Aussetzung konkretisiert für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.

Berlin, 23.05.2014



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



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden:
Positronenemissionstomographie (PET); Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv

Berlin, 23.05.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 17.04.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich der Erstellung einer „Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie (PET); Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv“ aufgefordert.

Im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags gemäß § 137c Abs. 1 SGB V für im stationären Bereich bzw. gemäß § 135 Abs. 1 SGB V für im ambulant vertragsärztlichen Bereich erbrachte Leistungen, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin zu prüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind bzw. verordnet werden dürfen, hat sich der G-BA mit der Überprüfung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/PET-CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom befasst. Ein entsprechender Antrag war im März 2003 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen gestellt worden.

Die Überprüfung des G-BA ergab, dass der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt sei, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative biete. Als Folge beabsichtigt der G-BA, unter Aussetzung des bisherigen Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V zu beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewinnen zu können.

Aus der vorausgegangenen inhaltlichen Befassung des G-BA mit der Fragestellung ergab sich der Bedarf nach einer Aufteilung der Fragestellung auf zwei separate Erprobungs-Richtlinien. Bei der in dieser Stellungnahme behandelten Erprobungs-Richtlinie wird von einem bestätigten Rezidiv ausgegangen. Eine zweite Erprobungs-Richtlinie soll sich hingegen mit der Frage des Vorgehens bei Rezidivverdacht befassen (siehe dazu die separate Stellungnahme der Bundesärztekammer). Zeitgleich ergehen Stellungnahmen der Bundesärztekammer zum notwendigen Aussetzungsbeschluss der Beratungen, der sich wiederum in zwei separate Beschlüsse und entsprechend zugehörige Stellungnahmen für den ambulant vertragsärztlichen und den stationären Sektor aufteilt.

Für die Erprobungs-Richtlinie liegen dissente Beschlussentwürfe von Deutscher Krankenhausgesellschaft und Patientenvertretern einerseits und GKV-SV und KBV andererseits vor.

Weitgehende Einigkeit besteht immerhin zum Ziel der Erprobung, wie es in den tragenden Gründen erläutert wird. Danach sei es das wesentliche Ziel einer erweiterten Bildgebung, möglichst alle Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die durch eine Metastasenresektion in Lunge/Leber patientenrelevante Vorteile erlangen und diese zielgenau von denjenigen abzugrenzen, die keine Vorteile erlangen, aber dennoch den Risiken eines Eingriffs ausgesetzt sind. Die Beantwortung der Frage ob dies mit Hilfe der PET; PET/CT besser als bei einer Vorgehensweise ohne PET; PET/CT möglich ist, bilde das Ziel der Erprobung.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Im Dezember 2006 hatte der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom beauftragt. Das IQWiG legte hierzu am 28.08.2012 einen Abschlussbericht vor.

Im November 2012 beschloss der G-BA, von insgesamt 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 Erprobungsstudie/-Richtlinie gemäß § 137e Abs. 1 SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl wurden die Beratungen fortgesetzt; die Beratungen zu den übrigen Indikationen ruhen.

Zum Beratungsthema PET, PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom führte der G-BA eine Anhörung mit Experten aus den zuständigen Fachgesellschaften durch. Aus der Anhörung resultieren Empfehlungen für eine mögliche Erprobungsstudie gemäß § 137e SGB V unter besonderer Berücksichtigung der Durchführbarkeit randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Als am ehesten aussichtsreich zur Durchführung einer Erprobung wurde demnach die Teilindikation der Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom eingeschätzt, da bereits RCT – wenn auch als ergebnisunsicher eingestufte – vorlägen. Wegen des Tracer-Gebrauchs bei der PET-Diagnostik wurde auch auf den erhöhten Gesamtaufwand zu Durchführung einer Erprobungsstudie mit Blick auf mögliche Auflagen nach dem Arzneimittelgesetz hingewiesen.

Um eine solche Erprobungsstudie konform mit der Verfahrensordnung des G-BA beschließen zu können, bedarf es zunächst eines Aussetzungsbeschlusses (§ 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO). Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf den geplanten Beschluss zur Aussetzung der Beratungen. Die Stellungnahme bezieht sich dabei ausschließlich – ebenso wie der Beschlussentwurf – auf den stationären Sektor (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung). Für einen analog zu treffenden Beschluss im vertragsärztlichen Sektor (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zum ansonsten identischen Beratungsgegenstand sei auf eine entsprechende separate Stellungnahme verwiesen. Der Beschluss zur Durchführung der Erprobung unter Verabschiedung einer entsprechenden Richtlinie gemäß § 137e SGB V (de facto handelt es sich aufgrund von inhaltlichen Erwägungen um zwei getrennte Erprobungs-Richtlinien-Entwürfe) erfolgt ebenfalls separat und wird daher gleichfalls mit separaten Stellungnahmen kommentiert.

Zur Aussetzung der Beratungen im Hinblick auf Erprobungs-Richtlinien nach § 137e SGB V liegen für das Thema PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom abweichende Beschlussentwürfe vor. Abweichend vom gemeinsamen Vorschlag von GKV-SV und KBV sieht der gemeinsame Beschlussentwurf von DKG und Patientenvertretern eine Konkretisierung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in Gestalt folgender Teilindikationen vor:

- zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv,
- mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.

In den tragenden Gründen wird die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom insbesondere

Stellungnahme der Bundesärztekammer

auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts vom 28.08.2012, der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF, der US-amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie einer Expertenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 diskutiert:

- Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden Kolorektalkarzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden könne. Für die erweiterte Fragestellung hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte zeigte sich eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik; das IQWiG betont aber, dass den zugrundeliegenden Daten mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde lag. Insgesamt bliebe trotz der nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT die Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie, d. h. wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt, unbeantwortet.
- In der S3-Leitlinie der AWMF wird ausgeführt, dass die PET/PET-CT in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms keinen Stellenwert habe. Eine PET-CT könne hingegen bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden (allerdings nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie, da die Sensitivität ansonsten deutlich reduziert sei). In der programmierten Nachsorge habe die PET keinen Stellenwert, es sei denn zur Abklärung eines erhöhten Laborwerts für karzinoembryonales Antigen (CEA).
- Die Rolle von PET/PET-CT im Zusammenhang mit einem CEA-Anstieg als Hinweis auf ein Rezidiv wird auch in der Leitlinie des NCCN von 2013 thematisiert. Insbesondere bei der Interpretation dieser Leitlinie zeigen sich Differenzen zwischen den vorgelegten Beschlussentwürfen. DKG und Patientenvertreter sehen in den Empfehlungen der NCCN-Leitlinie bestätigt, dass PET/PET/CT im Rahmen einer abgestuften Diagnostik beim kolorektalen Karzinom 1.) mit einem bestätigtem Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv (CEA-Anstieg mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik) eine Option sei. Diese Empfehlung folge der Logik, dass ein CEA-Anstieg ein starker Prädiktor für Rezidive darstelle. In den von GKV und KBV formulierten tragenden Gründen hingegen wird auf eine erhebliche Heterogenität von Kriterien, wann von einem begründeten Rezidivverdacht ausgegangen werden könne, verwiesen. So sei durchaus nicht klar, dass allein eine CEA-Erhöhung einen Rezidivverdacht begründen könne. Ein erheblicher Anteil an kolorektalen Tumoren setze gar kein CEA frei. Die Erkenntnislage sei widersprüchlich und eine lediglich auf einer beobachteten CEA-Erhöhung basierende Definition eines Rezidivverdachts erscheine als nicht zulänglich.
- Die Sachverständigenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 ergab offenbar unterschiedliche Einschätzungen bezüglich der Durchführbarkeit randomisierter Studien. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern hätten die Experten aber das Potenzial der PET-Diagnostik bei Verdacht auf Rezidiv im Rahmen eines unklaren CEA-Anstiegs zusätzlich zum Potenzial der PET-Diagnostik beim Kolorektalkarzinom mit gesichertem Rezidiv bestätigt. Zusammenfassend könne daher festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen der PET/PET-CT zwar noch nicht hinreichend belegt sei, aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf ei-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

nen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau zeigten, das Potenzial einer Behandlungsalternative bestünde. Dies gelte für Kolorektalkarzinom sowohl mit bestätigtem Rezidiv als auch bei Verdacht auf Rezidiv.

Bei der Bewertung des Potenzials der Methode PET/PET-CT stimmen beide Beschlussentwürfe darin überein, dass die Ergebnisse zur Testgüte und die Ergebnisse bereits durchgeführter randomisierter Studien die Durchführung einer Erprobungsstudie nahelegen. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern gilt dies für Kolorektalkarzinome mit bestätigtem Rezidiv und Verdacht auf Rezidiv gleichermaßen; GKV-SV und KBV sehen in der Situation eines begründet bestehenden Rezidivverdachts eine eigene Fragestellung, die dementsprechend eine zweite Erprobungsstudie erfordern würde.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet. Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenaue Festlegung der Größe von Tumoren als auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.

Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass auf der Grundlage der Aussetzungsbeschlüsse in einer Erprobungs-Richtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien erhöht werden sollen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.

Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der Erprobungs-Richtlinien in Konsistenz zu den Aussetzungsbeschlüssen vorsieht, in denen die Aussetzung für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik konkretisiert sind.

Die Bundesärztekammer möchte an dieser Stelle allerdings auch darauf hinweisen, dass der Dissens in den vorgelegten Beschlussentwürfen deutlich über zentrale inhaltliche Fragen der konkreten Indikation hinausgeht. Die Rahmenvorgaben zur Durchführung der Erprobungsstudie sind komplett dissent. Offenbar war es nicht möglich gewesen, sich auch nur für einen einzigen der geplanten Paragraphen auf einen gemeinsamen Wortlaut zu verständigen. Dies ist nicht mehr durch unterschiedliche fachliche Einschätzungen zur Methode oder zur Indikation erklärbar, sondern lässt einen Beratungsstand erkennen, der einer Einleitung des Stimmabstimmungsverfahrens noch nicht angemessen ist.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Dies erscheint umso gravierender, als dass der G-BA mit der Formulierung einer Erprobungs-Richtlinie regulatives Neuland betritt, von dem nicht nur Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenhäuser betroffen sind, sondern auch Dritte, wie z. B. die Hersteller von Medizinprodukten sowie eine noch festzulegende unabhängige wissenschaftliche Institution. Auch unter diesem Aspekt wäre ein höherer Reifegrad der G-BA-internen Beratungen wünschenswert gewesen.

Berlin, 23.05.2014



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



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden:
Positronenemissionstomographie (PET); Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom - Rezidiverkennung

Berlin, 23.05.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 17.04.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich der Erstellung einer „Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie (PET); Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom - Rezidivverknennung“ aufgefordert.

Im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags gemäß § 137c Abs. 1 SGB V für im stationären Bereich bzw. gemäß § 135 Abs. 1 SGB V für im ambulant vertragsärztlichen Bereich erbrachte Leistungen, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin zu prüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind bzw. verordnet werden dürfen, hat sich der G-BA mit der Überprüfung des diagnostischen Kombinationsverfahrens PET/PET-CT u. a. beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom befasst. Ein entsprechender Antrag war im März 2003 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen gestellt worden.

Die Überprüfung des G-BA ergab, dass der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt sei, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative biete. Als Folge beabsichtigt der G-BA, unter Aussetzung des bisherigen Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e SGB V zu beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewinnen zu können.

Aus der vorausgegangenen inhaltlichen Befassung des G-BA mit der Fragestellung ergab sich der Bedarf nach einer Aufteilung der Fragestellung auf zwei separate Erprobungs-Richtlinien. Bei der in dieser Stellungnahme behandelten Erprobungs-Richtlinie wird von einem bestätigten Rezidiv ausgegangen. Eine zweite Erprobungs-Richtlinie soll sich hingegen mit der Frage des Vorgehens bei Rezidivverdacht befassen (siehe dazu die separate Stellungnahme der Bundesärztekammer). Zeitgleich ergehen Stellungnahmen der Bundesärztekammer zum notwendigen Aussetzungsbeschluss der Beratungen, der sich wiederum in zwei separate Beschlüsse und entsprechend zugehörige Stellungnahmen für den ambulant vertragsärztlichen und den stationären Sektor aufteilt.

Für die Erprobungs-Richtlinie liegen dissente Beschlussentwürfe von Deutscher Krankenhausgesellschaft und Patientenvertretern einerseits und GKV-SV und KBV andererseits vor.

Weitgehende Einigkeit besteht immerhin zum Ziel der Erprobung, wie es in den tragenden Gründen erläutert wird. Danach sei es das wesentliche Ziel einer erweiterten Bildgebung, möglichst alle Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die durch eine Metastasenresektion in Lunge/Leber patientenrelevante Vorteile erlangen und diese zielgenau von denjenigen abzugrenzen, die keine Vorteile erlangen, aber dennoch den Risiken eines Eingriffs ausgesetzt sind. Die Beantwortung der Frage ob dies mit Hilfe der PET; PET/CT besser als bei einer Vorgehensweise ohne PET; PET/CT möglich ist, bilde das Ziel der Erprobung.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Im Dezember 2006 hatte der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET, PET/CT u. a. zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom beauftragt. Das IQWiG legte hierzu am 28.08.2012 einen Abschlussbericht vor.

Im November 2012 beschloss der G-BA, von insgesamt 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 Erprobungsstudie/-Richtlinie gemäß § 137e Abs. 1 SGB V geeignet erscheinen. Für diese Auswahl wurden die Beratungen fortgesetzt; die Beratungen zu den übrigen Indikationen ruhen.

Zum Beratungsthema PET, PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom führte der G-BA eine Anhörung mit Experten aus den zuständigen Fachgesellschaften durch. Aus der Anhörung resultieren Empfehlungen für eine mögliche Erprobungsstudie gemäß § 137e SGB V unter besonderer Berücksichtigung der Durchführbarkeit randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Als am ehesten aussichtsreich zur Durchführung einer Erprobung wurde demnach die Teilindikation der Rezidivdiagnostik beim kolorektalen Karzinom eingeschätzt, da bereits RCT – wenn auch als ergebnisunsicher eingestufte – vorlägen. Wegen des Tracer-Gebrauchs bei der PET-Diagnostik wurde auch auf den erhöhten Gesamtaufwand zu Durchführung einer Erprobungsstudie mit Blick auf mögliche Auflagen nach dem Arzneimittelgesetz hingewiesen.

Um eine solche Erprobungsstudie konform mit der Verfahrensordnung des G-BA beschließen zu können, bedarf es zunächst eines Aussetzungsbeschlusses (§ 14 Abs. 2 Satz 1 VerfO). Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf den geplanten Beschluss zur Aussetzung der Beratungen. Die Stellungnahme bezieht sich dabei ausschließlich – ebenso wie der Beschlussentwurf – auf den stationären Sektor (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung). Für einen analog zu treffenden Beschluss im vertragsärztlichen Sektor (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zum ansonsten identischen Beratungsgegenstand sei auf eine entsprechende separate Stellungnahme verwiesen. Der Beschluss zur Durchführung der Erprobung unter Verabschiedung einer entsprechenden Richtlinie gemäß § 137e SGB V (de facto handelt es sich aufgrund von inhaltlichen Erwägungen um zwei getrennte Erprobungs-Richtlinien-Entwürfe) erfolgt ebenfalls separat und wird daher gleichfalls mit separaten Stellungnahmen kommentiert.

Zur Aussetzung der Beratungen im Hinblick auf Erprobungs-Richtlinien nach § 137e SGB V liegen für das Thema PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom abweichende Beschlussentwürfe vor. Abweichend vom gemeinsamen Vorschlag von GKV-SV und KBV sieht der gemeinsame Beschlussentwurf von DKG und Patientenvertretern eine Konkretisierung der PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in Gestalt folgender Teilindikationen vor:

- zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv,
- mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik.

In den tragenden Gründen wird die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit von PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom insbesondere

Stellungnahme der Bundesärztekammer

auf Basis des IQWiG-Abschlussberichts vom 28.08.2012, der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF, der US-amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2013 sowie einer Expertenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 diskutiert:

- Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen und Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden Kolorektalkarzinom aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden könne. Für die erweiterte Fragestellung hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte zeigte sich eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET/CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik; das IQWiG betont aber, dass den zugrundeliegenden Daten mehrheitlich ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde lag. Insgesamt bliebe trotz der nahezu durchgehend gefundenen höheren Testgüte der PET bzw. PET/CT die Frage nach der Wertigkeit der PET-Technologie, d. h. wie sich eine höhere Testgüte auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt, unbeantwortet.
- In der S3-Leitlinie der AWMF wird ausgeführt, dass die PET/PET-CT in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms keinen Stellenwert habe. Eine PET-CT könne hingegen bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden (allerdings nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie, da die Sensitivität ansonsten deutlich reduziert sei). In der programmierten Nachsorge habe die PET keinen Stellenwert, es sei denn zur Abklärung eines erhöhten Laborwerts für karzinoembryonales Antigen (CEA).
- Die Rolle von PET/PET-CT im Zusammenhang mit einem CEA-Anstieg als Hinweis auf ein Rezidiv wird auch in der Leitlinie des NCCN von 2013 thematisiert. Insbesondere bei der Interpretation dieser Leitlinie zeigen sich Differenzen zwischen den vorgelegten Beschlussentwürfen. DKG und Patientenvertreter sehen in den Empfehlungen der NCCN-Leitlinie bestätigt, dass PET/PET/CT im Rahmen einer abgestuften Diagnostik beim kolorektalen Karzinom 1.) mit einem bestätigtem Rezidiv und 2.) mit begründetem Verdacht auf Rezidiv (CEA-Anstieg mit negativem oder unklarem Befund in der konventionellen Diagnostik) eine Option sei. Diese Empfehlung folge der Logik, dass ein CEA-Anstieg ein starker Prädiktor für Rezidive darstelle. In den von GKV und KBV formulierten tragenden Gründen hingegen wird auf eine erhebliche Heterogenität von Kriterien, wann von einem begründeten Rezidivverdacht ausgegangen werden könne, verwiesen. So sei durchaus nicht klar, dass allein eine CEA-Erhöhung einen Rezidivverdacht begründen könne. Ein erheblicher Anteil an kolorektalen Tumoren setze gar kein CEA frei. Die Erkenntnislage sei widersprüchlich und eine lediglich auf einer beobachteten CEA-Erhöhung basierende Definition eines Rezidivverdachts erschiene als nicht zulänglich.
- Die Sachverständigenanhörung im G-BA vom 15.08.2013 ergab offenbar unterschiedliche Einschätzungen bezüglich der Durchführbarkeit randomisierter Studien. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern hätten die Experten aber das Potenzial der PET-Diagnostik bei Verdacht auf Rezidiv im Rahmen eines unklaren CEA-Anstiegs zusätzlich zum Potenzial der PET-Diagnostik beim Kolorektalkarzinom mit gesichertem Rezidiv bestätigt. Zusammenfassend könne daher festgestellt werden, dass der patientenrelevante Nutzen der PET/PET-CT zwar noch nicht hinreichend belegt sei, aufgrund hoher Testgüte und Hinweisen auf ei-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

nen patientenrelevanten Nutzen aus bereits durchgeführten RCT, welche zudem die Planbarkeit einer Erprobungsstudie auf ausreichend sicherem Erkenntnisniveau zeigten, das Potenzial einer Behandlungsalternative bestünde. Dies gelte für Kolorektalkarzinom sowohl mit bestätigtem Rezidiv als auch bei Verdacht auf Rezidiv.

Bei der Bewertung des Potenzials der Methode PET/PET-CT stimmen beide Beschlussentwürfe darin überein, dass die Ergebnisse zur Testgüte und die Ergebnisse bereits durchgeführter randomisierter Studien die Durchführung einer Erprobungsstudie nahelegen. Aus Sicht von DKG und Patientenvertretern gilt dies für Kolorektalkarzinome mit bestätigtem Rezidiv und Verdacht auf Rezidiv gleichermaßen; GKV-SV und KBV sehen in der Situation eines begründet bestehenden Rezidivverdachts eine eigene Fragestellung, die dementsprechend eine zweite Erprobungsstudie erfordern würde.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte sich bereits mit Stellungnahme vom 14.07.2010 zur Fragestellung PET/PET-CT bei malignen Lymphomen kritisch zum restriktiven Umgang des G-BA für die Anwendung dieser diagnostischen Methodik geäußert. Dies betrifft insbesondere den Maßstab der Nutzenbewertung diagnostischer Methoden allgemein und hierbei die Bedeutung des Erkenntnisgewinns durch Diagnostik ohne medizinische Konsequenzen vor dem speziellen Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots in der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus Sicht der Bundesärztekammer wurden in der damaligen Entscheidung des G-BA zu PET/PET-CT bei malignen Lymphomen die Bedeutung des Erkenntnisgewinns bzw. der Informationswert derartiger diagnostischer Untersuchungen bei Entscheidungen unter Unsicherheit zu gering bewertet. Auch war anzumerken gewesen, dass die Subunterteilung der Ausgangsindikation in diverse Fallkonstellationen (darunter die millimetergenaue Festlegung der Größe von Tumoren als auslösendes Handlungskriterium) eher praxisfern und mit dem klinischen Alltag wenig vereinbar erschien.

Insofern sieht es die Bundesärztekammer zwar als begrüßenswert an, dass auf der Grundlage der Aussetzungsbeschlüsse in einer Erprobungs-Richtlinie die Chancen eines Erkenntniszugewinns zu PET/PET-CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mittels der gezielten Durchführung von Studien erhöht werden sollen. Es bleiben allerdings die oben genannten grundsätzlichen Zweifel bezüglich der Erwartungshaltung des G-BA an den diagnostischen Nutzen bestehen.

Vor diesem Hintergrund spricht sich die Bundesärztekammer für den gemeinsamen Entwurf von DKG und Patientenvertretern aus, der Erprobungs-Richtlinien in Konsistenz zu den Aussetzungsbeschlüssen vorsieht, in denen die Aussetzung für die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv und für den Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik konkretisiert sind.

Die Bundesärztekammer möchte an dieser Stelle allerdings auch darauf hinweisen, dass der Dissens in den vorgelegten Beschlussentwürfen deutlich über zentrale inhaltliche Fragen der konkreten Indikation hinausgeht. Die Rahmenvorgaben zur Durchführung der Erprobungsstudie sind komplett dissent. Offenbar war es nicht möglich gewesen, sich auch nur für einen einzigen der geplanten Paragraphen auf einen gemeinsamen Wortlaut zu verständigen. Dies ist nicht mehr durch unterschiedliche fachliche Einschätzungen zur Methode oder zur Indikation erklärbar, sondern lässt einen Beratungsstand erkennen, der einer Einleitung des Stellungsnahmeverfahrens noch nicht angemessen ist.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Dies erscheint umso gravierender, als dass der G-BA mit der Formulierung einer Erprobungs-Richtlinie regulatives Neuland betritt, von dem nicht nur Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenhäuser betroffen sind, sondern auch Dritte, wie z. B. die Hersteller von Medizinprodukten sowie eine noch festzulegende unabhängige wissenschaftliche Institution. Auch unter diesem Aspekt wäre ein höherer Reifegrad der G-BA-internen Beratungen wünschenswert gewesen.

Berlin, 23.05.2014



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

Stellungnahme DGAV 

Email vom 26.5.2014:

Sehr geehrte Frau Dr. Nothacker,

die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV) stimmt den
Beschlussentwürfen gemäß Anlage 1 und Anlage 2 zu.

Mit herzlichen Grüßen aus Berlin

Ihr

Prof. Dr. med. H. J. Buhr

Sekretär

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.

Haus der Bundespressekonferenz

Schiffbauerdamm 40

10117 Berlin

Tel.: +49 30-2345 8656 20

Fax: +49 30-2345 8656 25

Email: hbuhr@dgav.de

www.dgav.de



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

30. Mai 2014

Stellungnahme zur
Erprobungsrichtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V
über PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

- **Rezidiverkennung bei CEA Anstieg**
- **Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Rezidiv**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Einsatz der Positronenemissionstomographie zur Rezidiverkennung bei CEA Anstieg
4. Einsatz der Positronenemissionstomographie zur Stadienerhebung im Rezidiv
5. Design klinischer Studien im Rahmen einer Erprobungsrichtlinie
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein attraktives, bildgebendes Verfahren zur Identifikation und zur Stoffwechselanalyse maligner Tumore. Der G-BA hat sich seit mehr als 8 Jahren mit dem Einsatz der PET bei Patienten mit rezidivierendem, kolorektalem Karzinom beschäftigt. Auf der Basis eines vom IQWiG zwischen 2006 und 2012 erarbeiteten, umfangreichen Berichtes wurden jetzt zwei mögliche Felder für eine Erprobungsrichtlinie identifiziert. Den Fachgesellschaften wurden zwei Entwürfe aus dem G-BA zur Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Unsere Anmerkungen sind:

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Vorsitzende
Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner

Sekretär und Schatzmeister
komm.: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

- **Einsatz der Positronenemissionstomographie zur Rezidiverkennung bei CEA Anstieg**



Für den Wert der PET als bildgebende Diagnostik bei Patienten mit erhöhtem CEA nach erfolgreicher Primärtherapie liegen keine hochwertigen Studien vor. Eine aktuelle, zusammenfassende Analyse ausschließlich retrospektiver Studien ist für eine abschließende Bewertung nicht ausreichend.

- Die bisher vorliegenden Daten erlauben keine zuverlässige Abschätzung der erforderlichen Patientenzahlen. Darüber hinaus müssten eine biologische Stratifikation und eine Standardisierung der Rezidivtherapie erfolgen. Wir halten eine hochwertige, klinische Studie für interessant, ihre Durchführung aber nicht für realistisch.

- **Einsatz der Positronenemissionstomographie zur Stadienerhebung im Rezidiv**



Für den Wert der PET als bildgebende Diagnostik zur Stadienerhebung und zur Therapiesteuerung im Rezidiv liegen zwei prospektiv randomisierte Studien vor. In einer der beiden Studien wurde die Zahl an Laparotomien durch den Einsatz der PET signifikant reduziert, in der anderen Studie war die Zahl chirurgischer Eingriffe gleich. In beiden Studien hatte die PET keinen Einfluss auf krankheitsfreies und Gesamtüberleben.

- Die bisher vorliegenden Daten belegen den klinischen Nutzen der PET nicht eindeutig. Wir halten eine hochwertige, klinische Studie für sinnvoll. Bei Konzeption der Studie sind eine Stratifikation nach biologischen Parametern und eine Standardisierung der Protokolle für die nachfolgenden Therapiemaßnahmen erforderlich.

Die Zusammenstellung der Unterlagen durch den G-BA ist unübersichtlich. Die zeitliche Länge des Verfahrens über inzwischen mehr als 8 Jahre erschließt sich uns bei dem dürftigen Gesamtergebnis nicht.

2. Einleitung

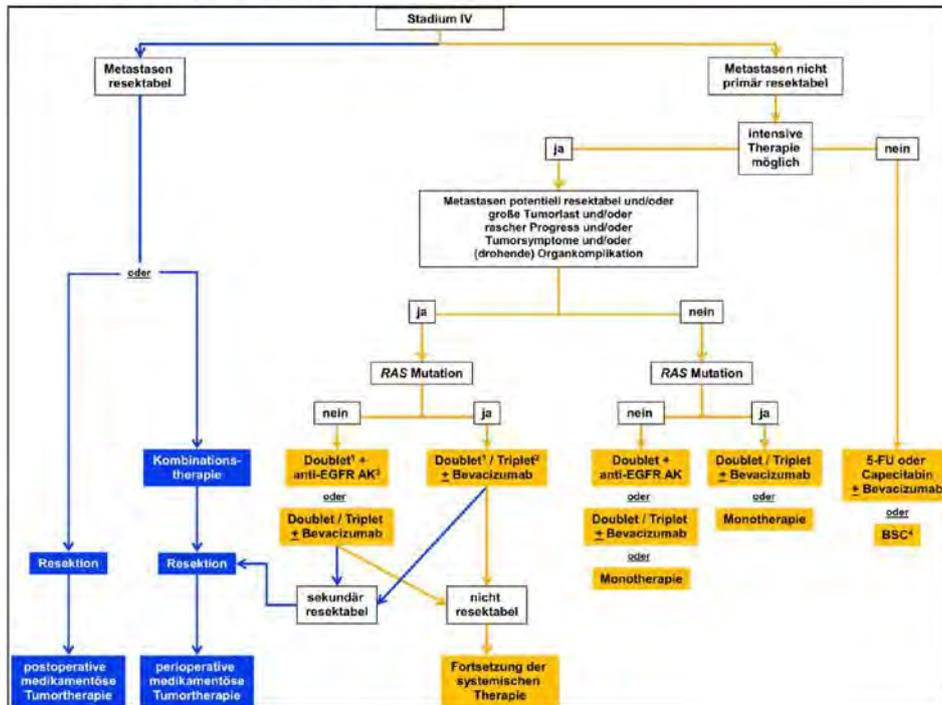


Deutschland werden für das Jahr 2014 mehr als 60.000 neue Erkrankungsfälle an Darmkrebs erwartet [1]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter Stelle, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter beim Darmkrebs liegt für Frauen bei 75, für Männer bei 71 Jahren. Etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 55. Lebensjahr.

Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom verbessert sich seit dem Beginn der 1990er Jahre kontinuierlich. Innerhalb der letzten 10 Jahre sind die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland um 20% gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit kolorektalem Karzinom liegt bei 64%. Patienten mit Kolonkarzinom haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit Rektumkarzinom [2].

Patienten mit lokalem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms haben bei erneuter, radikaler Operation, ggf. in Kombination mit Bestrahlung, ein kuratives Potenzial. Deshalb ist die frühzeitige Identifikation lokaler Rezidive ein Ziel der Nachsorge. Das Therapieziel von Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten 20 Jahren ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit hepatischem Rezidiv eines metastasierten, kolorektalen Karzinoms ein kuratives Potential besteht [3 - 6]. In einigen Fällen kann dieses kurative Potential auch bei Patienten mit isolierten Lungenmetastasen bestehen, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Therapiestruktur im Stadium IV [3, 4]



Da die Resektabilität auch von der Zahl und der Größe der Metastasen abhängt, ist die frühzeitige Erkennung der Metastasierung ein Ziel der Nachsorge. Die aktuellen Empfehlungen zur Nachsorge in Deutschland, Österreich und der Schweiz sind in Tabelle 1 zusammengefasst [3, 4].

Tabelle 1: Strukturierte Nachsorge [3, 4, 6]

Untersuchung	Monate																
		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
Anamnese, körperliche Untersuchung			X		X		X		X		X		X		X		X
			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA			X		X		X		X		X		X		X		X
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sonographie Abdomen			X		X		X		X		X		X		X		X
			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Abdomen / Thorax			X		X		X		X		X		X		X		X
			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie					X								X				X
				X	X									X			

X Empfehlungen in Deutschland; X Empfehlungen in Österreich; X Empfehlungen in der Schweiz

Eine neue und ergänzende Methode ist die bildgebende Identifikation von Metastasen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET), technisch häufig in Kombination mit einer Computertomographie (PET/CT) durchgeführt.

Der G-BA hat sich seit über 8 Jahren mit der Rolle der PET beim rezidivierenden, kolorektalen Karzinom beschäftigt. Ein beim IQWiG im Dezember 2006 beauftragter Bericht wurde im August 2012 fertiggestellt. Die umfangreiche Schrift kam zu dem Schluss, dass – aufgrund fehlender Daten – weder patientenrelevanter Nutzen noch Schaden der PET bzw. der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom bestimmt werden kann. Die daran anschließenden Beratungen im zuständigen Unterausschuss haben zur Identifikation von möglichen Einsatzgebieten der PET geführt, deren Wert in Form einer Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden als klinische Studien überprüft werden könnte. In den Diskussionen haben sich unterschiedliche Positionen der verschiedenen Interessensgruppen im G-BA ergeben, sowohl in Bezug auf die Beschreibung der Einsatzgebiete als auch zu Definition von Endpunkten der Erprobung.

3. Einsatz der Positronenemissionstomographie zur Rezidiverkennung bei CEA Anstieg

 Ergebnisse prospektiv randomisierter klinischer Studien für einen Zusatznutzen der PET im Vergleich anderen bildgebenden Diagnostikverfahren liegen nicht vor. Eine zusammenfassende Analyse von 11 Studien aus den Publikationsjahren 1998 – 2012 mit insgesamt 510 Patienten [7] ergab die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse:

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der PET bei Patienten mit erhöhtem CEA [7]

	PET	PET/CT
Sensitivität	90,3	94,1
Spezifität	80,0	77,2

Alle in diese Zusammenfassung eingeschlossenen Einzelstudien waren retrospektiv. Patientenkollektiv, CEA-Grenzwerte, PET-Methodik und bildgebende Vergleichsverfahren waren heterogen. Wir sehen aktuelle bisher keine validen Studien, die den Nutzen der PET bei Patienten mit erhöhtem CEA-Wert nach erfolgreicher Primärtherapie eines kolorektalen Karzinoms belegen. Darüber hinaus gestatten die vorliegenden Daten auch keine zuverlässige Abschätzung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens als Basis für die Konzeption einer randomisierten klinischen Studie.

4. Einsatz der Positronenemissionstomographie zur Stadienerhebung im Rezidiv

 dieser Fragestellung liegen Ergebnisse von zwei prospektiv randomisierten, klinischen Studien aus den Niederlanden [8] und aus Kanada [9] vor. Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der PET bei Patienten mit erhöhtem CEA [8, 9]

Erstautor / Jahr	Patienten-Gruppe	Kontrolle	Neue Methodik	N ¹	Überflüssige Laparotomie ²	KFÜ ³	ÜL ⁴ (HR ⁵)
Ruers, 2009 [8]	Lebermetastasen, resektabel	CT ⁵	PET/CT	150	45 vs 28 ⁹ p = 0,042	29,8 vs 35,5 ⁸ n. s. ⁷	65,8 vs 61,3 ⁸ n. s.
Erstautor / Jahr	Patienten-Gruppe	Kontrolle	Neue Methodik	N ¹	Leberresektion ²	KFS ³	ÜL ⁴ (HR ⁵)
Moulton, 2014 [9]	Lebermetastasen, resektabel	CT	PET/CT	404 (1 : 2)	92 vs 91 ⁸ n. s.		80 vs 80 ⁸ n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² Laparotomie bzw. Leberresektion - Rate in %; ³ KFÜ – krankheitsfreie Überlebensrate in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebensrate in %; ⁵ Methodik: CT – Computertomographie, PET/CT – Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. s. - nicht signifikant; ⁸ % nach 3 Jahren; ⁹ % nach 2 Jahren;

In der Studie aus den Niederlanden ergab sich eine Reduktion der Zahl überflüssiger Laparotomien, der Unterschied war statistisch marginal signifikant. Die jetzt im Mai 2014 vollständig publizierte Studie aus Kanada zeigte keinen Unterschied. Die Überlebenszeit der Patienten veränderte sich durch die PET in beiden Studien nicht

Bei Auswertung der Ergebnisse und bei der Planung zukünftiger Studien sind die biologische Heterogenität des kolorektalen Karzinoms und die Relevanz der systemischen Tumortherapie zu berücksichtigen. Sowohl die Biologie (z. B. RAS-Mutationsstatus) als auch die Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, Anti-EGFR-Antikörper, Angiogenese-Inhibitoren, Multikinase-Inhibitoren) haben sowohl Einfluss auf den klinischen Verlauf als auch auf die Prognose. Diese Faktoren müssen durch Stratifikation und durch einheitliche Therapieprotokolle im Rahmen einer Studie standardisiert werden.

5. Design klinischer Studien im Rahmen einer Erprobungsrichtlinie

 aus Sicht der DGHO relevanten Endpunkte klinischer Studien haben wir ausführlich für die Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln dargestellt [10]. Inhaltlich gibt es keine Gründe für unterschiedliche Endpunkte bei Anwendung diagnostischer Verfahren mit unmittelbarem Einfluss auf die nachfolgende Behandlung. In Ergänzung und Zusammenfassung der dissidenten Entwürfe aus dem G-BA seitens der GKV / KBV bzw. DKG/Patientenvertretung schlagen wir die Evaluation dieser Endpunkte in Bezug auf den Wert der PET beim rezidierten, kolorektalen Karzinom vor:

- Mortalität
 - o Karzinom-bezogene Mortalität
 - o Gesamtmortalität
- Morbidität
 - o Rezidiv
 - o Zeit bis zum Rezidiv
 - o Therapie-bezogene Morbidität (z. B. Laparotomie oder Thorakotomie)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - o krankheitsspezifisch
 - o allgemein (generisch)
- Kosten

Die in einem der Entwürfe vorgeschlagene Verwendung eines kombinierten Endpunktes sehen wir kritisch. Wir halten eine konzeptionelle Hierarchisierung der Endpunkte solch aufwändiger Studien für wissenschaftlich und klinisch erforderlich.

6. Literatur

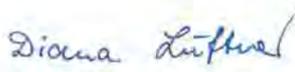
1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Majek O, Gondos A, Lanser L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Brit J Cancer* 106:1875–1880, 2012. DOI:10.1038/bjc.2012.189
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
4. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
5. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23:2479–2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236
6. WMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf
7. Lu YY, Chen JH, Chien CR et al.: 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* 38:1039-1047, 2013. DOI 10.1007/s00384-013-1659-z
8. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM et al.: Improved selection for hepatic surgery of colorectal liver metastases with 18F-FDG-PET: a randomized study. *J Nucl Med* 50:1036-1041, 2009. DOI: 10.2967/jnumed.109.063040
9. Moulton CA, Gu CS, Law CH et al.: Effect of PET Before Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 311:1863-1869, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.3740
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Klinik für Tumorbiologie, Freiburg) erarbeitet.

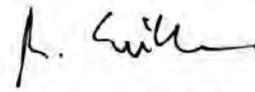
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär

1397 21. MAI 2014

**Universitätsklinikum
Erlangen**

Chirurgie Postfach 2306 91012 Erlangen

Herrn
Dr. med. Dietrich Sonntag
Abteilung Methodenbewertung
und Veranlasste Leistungen
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Original: *D. Sonntag*

Kopie:

Eingang: 21. Mai 2014 UP

GF	M-VL	P/Ö	Recht

Chirurgische Klinik
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hohenberger

Direktionssekretariat
Frau P. Burbach
Telefon: 09131 85-3 32 01
Fax: 09131 85-3 66 95
E-Mail: chir-direktion@uk-erlangen.de
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Eingang Maximiliansplatz

Öffentliche Verkehrsmittel:
Buslinie 288, Haltestelle Maximiliansplatz

N: Geschäftsstelle der AWMF
Herrn Prof. A. Herold, Generalsekretär der Deutschen
Gesellschaft für Koloproktologie, Bismarckplatz 1
D-68165 Mannheim

13.05.2014
Prof. Holy/re

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie
Positronen-Emissionstomographie beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

Sehr geehrter Herr Sonntag,

Ihre vom Datum mit 17. April 2014 zugesandten Beschlussentwürfe bedürfen keiner inhaltlichen Ergänzungen oder Korrekturen. Sie geben das Ergebnis der Experten der Expertenanhörung vom 15.08.2013 im G-BA korrekt wieder.

In diesem Entwurf wird auch sinnvollerweise die Notwendigkeit einer Erprobungsstudie angesprochen.

Aus der persönlichen, doch recht umfangreichen Erfahrung mit Patienten sowohl eines Lokalrezidivs wie auch Fernmetastasen kolorektaler Karzinome könnten die nachfolgend genannten Kriterien geeignet sein, dass die davon betroffenen Patienten von einem PET-CT profitieren. Diese nachfolgend genannten Kriterien sind nach meiner Einschätzung in allen bisher vorliegenden Studien nicht stringent berücksichtigt worden und könnten bei der angedachten Erprobungsstudie angewandt werden.

Diese Kriterien wären folgende:

- CEA-Anstieg ohne Nachweis eines Lokalrezidivs bzw. Fernmetastasen nach Durchführung eines qualitativ aussagefähigen Computertomogrammes bzw. Kernspintomogrammes,

Universitätsklinikum Erlangen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Aufsichtsrat (Vorsitzender):
Staatsminister Dr. L. Spaenle
Telefon: +49 9131 85-0
www.uk-erlangen.de

Chirurgische Klinik
Telefon: 09131 85-33296
www.chirurgie.uk-erlangen.de

CCC Comprehensive
Cancer
Center

Erlangen-EMN
Europäische Metropolregion Nürnberg

FAU
FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

- Nach Durchführung eines qualitativ verwertbaren Computertomogrammes oder Kernspintomogrammes als im Gesunden resektabel erscheinender Fernmetastasen bzw. eines Lokalrezidivs mit jedoch deutlich erhöhtem Rezidivrisiko. Dies sind in Einzelnen folgende Konstellationen:
- Befall von zwei Organen oder mehr,
 - mehr als 5 Metastasen der Leber,
 - aufgrund der Ausdehnung erforderliches Ausmaß der Organresektion an die Grenze der Funktionsfähigkeit des Restorganes heranreichend (insbesondere bei Lebermetastasen),
 - R0-Resektion nur mit sehr ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen (Multiviszeralresektion mit erhöhtem postoperativem Letalitätsrisiko, z.B. wie Beckeneviszierung evtl. mit Sehnenresektion oder immer Beckenringresektion sehr verstümmelnden Operationen wie Hemipelvektomie; wobei derartige Fälle eher sehr selten sind) nicht sicher möglich.

Mit freundlichen Grüßen



Professor W. Hohenberger
- Direktor der Chirurgischen Klinik -

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen
Herrn Dr. Dietrich Sonntag
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
– per E-Mail: sn-pet@g-ba.de –

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen

Tel. (Mitglieder): +49 (0)551 48857-401
Tel. (Presse): +49 (0)551 48857-402
Fax: +49 (0)551 48857-79

Email: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen
DSo/Zoe

Ihre Nachricht vom
17. April 2014

Unser Zeichen
DGN/jo

Göttingen
28. Mai 2014

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V zu:

1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):
Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT)
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
2. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT)
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
3. Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Ausbreitungsdiagnostik
4. Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Rezidiverkennung

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zu oben genannten Punkten Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns.

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN) nimmt zu den o.g. Beschlussentwürfen wie folgt Stellung:

1. Aussetzungsbeschluss

Die Postponierung der laufenden, im Jahr 2006 beantragten Beratungen des G-BA zu den sonstigen Indikationsbereichen der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/Computertomographie (CT) bis zum 31. Dezember 2020 führt zu einem Systemversagen. Eine Bearbeitungszeit für einen Bewertungsauftrag von mehr als 14 Jahren ist inakzeptabel und bedarf einer Beschlusskorrektur.

2. Einbeziehung von Teilbereichen in die Erprobungsregelung

Für die DGN ist nicht nachvollziehbar, warum die Beratung zu den übrigen Teilbereichen aus dem großen Indikationsfeld der PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom langfristig

g-ba_sonntag_erprobung_rkl_140528.docx

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
Präsident: Prof. Dr. J. Kotzerke

Sparkasse Hannover
Konto-Nr. 340 340, BLZ 250 50 180
IBAN DE29 250501800000340340, BIC SPKHDE2H

ausgesetzt wird, während lediglich Teilbereiche dieses Indikationsfeldes in die Erprobungsregelungen einbezogen werden sollen.

3. PET und PET/CT im Bereich ASV-RL und KHMe-RL

Als nicht nachvollziehbar und widersprüchlich erweisen sich unterschiedliche Entscheidungen zur PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom für verschiedene Versorgungssektoren:

Am 20. Februar 2014 hat der G-BA den Einschluss der PET bzw. PET/CT als „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ für den Sektor der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung § 116b SGB V/ASV-RL beschlossen. Bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie sind PET bzw. PET/CT jetzt Bestandteil der ASV-RL. Vor dem Hintergrund dieses Beschlusses darf angenommen werden, dass der G-BA den Nutzen der PET bzw. PET/CT für den entsprechenden Indikationsbereich anerkannt hat. Hier wird jetzt allerdings der Nutzen nicht anerkannt, sondern lediglich das Potential für den Nutzen gesehen. Für den ambulanten und stationären Sektor werden damit wesentlich abweichende Beschlussvorlagen präsentiert. In den Tragenden Gründen findet sich keine Erklärung für die Existenz der genannten Unterschiede in der sektorenspezifischen Versorgung.

Dabei sind gerade für die PET und PET/CT als nicht-invasive diagnostische Verfahren keinerlei sektorenspezifische Unterschiede erkennbar. Insofern bestehen große Zweifel bezüglich der Konsistenz der zur Diskussion gestellten Beschlussvorlagen des G-BA.

Aus diesen Gründen lehnt die DGN die vorliegenden Beschlussentwürfe sowohl von DKG/PatV als auch von GKV-SV/KBV ab. In Bezug auf den o.g. G-BA-Beschluss vom 20. Februar 2014 hinsichtlich Einsatz der PET bzw. PET/CT als „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ im Bereich der ASV-RL empfehlen wir den Einschluss der PET bzw. PET/CT sowohl als Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung als auch den Verbleib dieser Methode im Leistungsumfang der stationären Versorgung.

4. RCTs als zulässiges Studiendesign

Grundsätzlich unterstützt die DGN die Position der DKG/PatV, möglichst randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) als Studiendesign zu wählen (konform mit Verfahrensordnung des G-BA). Aus fachlicher Sicht besteht keine zwingende Notwendigkeit, ausschließlich RCTs als zulässiges Studiendesign festzulegen, wie das von GKV-SV/KBV gefordert wird. Bekanntermaßen stuft die Verfahrensordnung des G-BA bei diagnostischen Verfahren (im Gegensatz zur Nutzenbewertung bei Therapiemethoden) auch „andere Interventionsstudien“ in die höchstwertige Evidenzstufe ein, also nicht nur RCTs. Es ist also kein Grund ersichtlich, hier eine unnötige Einschränkung festzulegen. Die Ausgestaltung des Studiendesigns kann zunächst den wissenschaftlichen Studieninstitutionen überlassen werden, die sich auf die Ausschreibung der Erprobungsstudie bewerben und dann prüfen werden, ob damit der Nutzenbeleg möglich ist.

5. Primäre und sekundäre Endpunkte

Die Beschlussentwürfe von DKG/PatV einerseits und GKV-SV/KBV andererseits unterscheiden sich hinsichtlich der Vorgaben für primäre und sekundäre Endpunkte. Für beide Fragestellungen der zu konzipierenden Erprobungsstudien sind patientenrelevante Endpunkte gefordert. Die Fokussierung auf Mortalität ist wenig zielführend. Wenn tatsächlich patientenrelevante Endpunkte verwendet werden sollen, sind unseres Erachtens Nicht-Unterlegenheits-Studien bezüglich der Mortalität sinnvoll, bei denen auf Vorteile der Morbidität bzw. Lebensqualität geprüft wird. Detaillierte Vorschläge für die Ausgestaltung sollte der G-BA der fachlichen Kompetenz der sich bewerbenden wissenschaftlichen Institutionen überlassen.

6. Einschluss aktueller Studienergebnisse

Aktuell wurden die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zu der adressierten Fragestellung publiziert:

Moulton C, Gu C, Law CH, et al. Effect of PET Before Liver Resection on Surgical Management for Colorectal Adenocarcinoma Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311(18):1863-1869. doi:10.1001/jama.2014.3740.

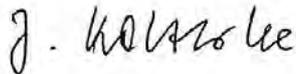
In Ihren Tragenden Gründen wurde die Existenz dieser Studie berichtet, allerdings stand die Publikation der Ergebnisse aus, was aktuell erfolgt ist. Bevor der G-BA eine eigene Studie im Rahmen der Erprobungsregelung initiiert, sollten die Erkenntnisse aus dieser Publikation in die Nutzenbewertung einfließen. Insbesondere ist zu überprüfen, ob weiterhin die Notwendigkeit einer Erprobungsregelung besteht.

7. Hinweise aus der Literatur auf Überlebensvorteile

Es gibt Fragestellungen zum rezidivierenden kolorektalen Karzinom, für die die Literatur deutlichere Hinweise auf Überlebensvorteile zeigt als bei den Indikationen, die der G-BA in diesem Zusammenhang vorschlägt. Das betrifft beispielsweise die Rezidivdiagnostik nach lokal-ablativer Therapie von Lebermetastasen. Der Einsatz der PET/CT-Diagnostik in der Nachsorge zeigte in einer (wenn auch retrospektiven) Studie einen deutlichen Überlebensvorteil (Sahin DA, Agcaoglu O, Chretien C, Siperstein A, Berber E. The Utility of PET/CT in the Management of Patients With Colorectal Liver Metastases Undergoing Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation. Ann Surg Oncol 2012;19(3):850-5). Sahin et al. berichten, dass mit der PET/CT in der Rezidiverkennung bei Patienten nach Lokaltherapie von Lebermetastasen ein längeres medianes Überleben als bei Patienten ohne PET/CT zu beobachten ist (46 versus 28 Monate in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse, log rank $P = .0204$, Wilcoxon $P = .0002$). Dieser Indikationsbereich ist für eine Erprobungsstudie gut geeignet.

Vielen Dank für die Berücksichtigung unserer Stellungnahme zu den Beschlussentwürfen zu den o.g. Erprobungs-Richtlinien (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung sowie zu den Änderungen der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung und vertragsärztliche Versorgung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)



Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München – Klinik für Nuklearmedizin

DURCH WISSEN ZUM LEBEN

Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung

und veranlasste Leistungen

Herrn Dr. Dietrich Sonntag

Wegelystraße 8

10623 Berlin

– per E-Mail: sn-pet@g-ba.de –

Berlin, 27.05.2014

Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. gemäß § 92 Absatz 7 d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V zu:

1. **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom**
2. **Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom**
3. **Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Ausbreitungsdiagnostik**
4. **Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Rezidiverkennung**

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zu oben genannten Punkten Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Es ist ein medizinisches Prinzip, dass die Diagnostik der Therapie vorausgeht, um eine stadiengerechte Behandlung durchführen zu können. Die Diagnostik einer Krebserkrankung umfasst klinische Chemie, prä-, ggf. intra- und postoperative Bildgebung einschließlich histologischer und immunhistologischer Charakterisierung der Gewebe und Untersuchung des Mutationsstatus. Dabei können Laborwerte keine histologische Untersuchungen ersetzen und morphologische keine funktionelle Bildgebung.

Es ist das Verdienst von Otto von Warburg nachgewiesen zu haben, dass der Stoffwechsel von Tumoren sich wesentlich von Normalgewebe unterscheidet, indem er von aerober Glykolyse zu anaerober Glykolyse wechselt (Warburg 1927). Durch diese ineffektive Produktion von energiereichen Phosphaten steigt der Glukosebedarf von Tumoren massiv an.

Präsident
Prof. Dr. W. Schmiegel

Vizepräsident
Prof. Dr. P. Albers

Geschäftsbereich
Dr. J. Bruns

Stellungnahmeleiter
Prof. Dr. M. Hallek

Schatzmeister
Prof. Dr. T. Wiegel

Sekretärin
Prof. Dr. C. Bokemeyer

Vorsitzende/r der Sektion A
Prof. Dr. A. Hochhaus
Prof. Dr. C. Jackisch

Vorsitzende/r der Sektion B
Prof. Dr. R. Engers
Prof. Dr. O. Ortman

Vorsitzende/r der Sektion C
Dr. F. Amelsmeier
Dr. E. Enghofer

Spenden sind steuerbegünstigt
Spendenkonto
IBAN: DE06 5005 0201 0000 1010 10
BIC: HELADEF1822

Sitz der Gesellschaft: Berlin
Registergericht:
Amtsgericht Charlottenburg
VR 27661 B

FA für Körperschaften | Berlin
Steuernummer 2764057920

Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin • **Telefon:** (030) 322 932 923 • **Telefax:** (030) 322 932 966
eMail: meumann@krebsgesellschaft.de • **Internet:** <http://www.krebsgesellschaft.de>

So, wie bestimmte Zelleigenschaften von Tumoren histologisch und immunhistologisch erfasst werden können, stellt diese Stoffwechseleigenschaft ein wesentliches Merkmal von Tumoren dar und erlaubt eine prätherapeutische biologische Charakterisierung in vivo. Die funktionelle MRT-Bildgebung versucht, diesen Weg ebenfalls zu beschreiten und bestätigt damit die Sinnhaftigkeit der funktionellen Gewebecharakterisierung (Walker-Samuel 2013).



Der Ansatz, Tumore über ihren Stoffwechsel (oder andere typischen Merkmale) zu charakterisieren, ist Stand Wissenschaft und Technik und hat Eingang in das Anforderungsprofil von onkologischen Tumorzentren gefunden. Voraussetzung für eine nuklearmedizinische Einrichtung innerhalb eines Tumorzentrums ist die Verfügbarkeit von basalen Techniken z.B. zur Skelettszintigraphie und FDG-PET/CT-Tumordiagnostik, eine zeitnahe Durchführung und Befundmitteilung sowie eine Präsentation innerhalb von interdisziplinären Tumorboards auf Facharztniveau (http://www.onkozert.de/onkologische_zentren.htm, Seite 32f, letzter Zugriff 08.05.2014). Eine Evaluation der PET/CT-Technik unter den Randbedingungen, dass sie zwar Potential habe, ihren wahrhaften Nutzen jedoch erst noch beweisen soll, ignoriert den Sachstand und vorenthält Krebspatienten ein wesentliches Diagnostikum, was nicht mit dem nationalen Krebsplan („Ziel 5 – Qualitätssicherung, Zertifizierung onkologischer Behandlungseinrichtungen“; <http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-5-qualitaetssicherung-zertifizierung-onkologischer-behandlungseinrichtungen.html>, letzter Zugriff 08.05.2014) vereinbar ist.

Daher spricht sich die Deutsche Krebsgesellschaft – vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie – gegen die vorliegenden Beschlussvorlagen zu den o.g. Erprobungs-Richtlinien (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom – Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung und somit gegen die beiden Vorschläge zum Studiendesign aus.



Darüber hinaus ist vorgesehen, durch die Erprobungsstudien diesen Indikationsbereich zur Entscheidung auszusetzen. Damit wird Patienten der generelle Zugang zu dieser Technologie verwehrt und macht sie damit von lokalen und regionalen Entscheidungen und Entscheidungsträgern abhängig. Das steht einer flächendeckend hohen Versorgungs- und Behandlungsqualität entgegen, wogegen wir entschieden protestieren. Aus diesem Grund lehnen wir die vorliegenden Beschlussvorlagen zu den o.g. Änderungen der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) und Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) ab.

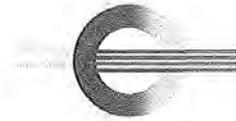
Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Johannes Bruns
- Generalsekretär -

Literatur

1. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *The Journal of general physiology*. 1927;8:519-30.
2. Walker-Samuel S, Ramasawmy R, Torrealdea F, Rega M, Rajkumar V, Johnson SP, et al. In vivo imaging of glucose uptake and metabolism in tumors. *Nature Medicine*. 2013;19:1067-72.

DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT DER PRÄSIDENT



Gemeinsamer Bundesausschuss
z.Hd. Herr Dr. Dietrich Sonntag
Postfach 120606
10596 Berlin

VORSTAND

Präsident:
Prof. Dr. N. Hosten
Stellv. Präsident:
Prof. Dr. M. Forsting
Schatzmeister:
Dr. Frank Anton
Schriftführer:
Dr. H. J. Romblin
Präsident elect:
Prof. Dr. D. Vorwerk
Kongresspräsident 2014:
Prof. Dr. S. Diederich
Mitglieder:
Prof. Dr. O. Jensen
Prof. Dr. G. Laya
Prof. Dr. G. Staat
Dr. M. Wucherer

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der AWMF organisiert sind

Hier: Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom Ausbreitungsdiagnostik

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

die Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V bezüglich der vom Unterausschuss Methodenbewertung beratenen Erprobungsrichtlinie bezüglich der Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Ausbreitungsdiagnostik nehmen wir gerne wahr.

Zu den uns vorliegenden Beschlussentwürfen halten wir folgendes fest:

1. Der GBA hat beschlossen für die Erprobungsrichtlinie die Indikation PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion zu prüfen. Dieser Beschluss lässt außer Acht, dass sich bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom unter Punkt 7.4.2.3.2. folgende Empfehlung mit dem Evidenzgrad 2b findet: „Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.“ Ferner hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Sitzungen vom 20. März und 03. April 2014 Änderungen bei der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung nach § 116b beschlossen. Diese Änderungen beziehen sich auf die Versorgung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, und auch hier findet sich die PET/CT-Untersuchung mit der Empfehlung „bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie“. Somit haben das Expertengremium bei Erstellung der S3-Leitlinie und auch der GBA mit seinem Beschluss vom Anfang dieses Jahres die Indikation der PET zur präoperativen Diagnostik bei rezidiviertem kolorektalem Karzinom zur Vermeidung unnötiger Laparotomien bereits anerkannt.

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.
Prof. Dr. med. Norbert Hosten
Ernst-Reuter-Platz 10 · 10587 Berlin
e-Mail: hosten@uni-greifswald.de

Eingetragen im Vereinsregister beim Amtsgericht
Berlin-Charlottenburg, Reg.-Nr. 17820 N2
Tel.: +49 (0)30-916 070 0 · Fax: +49 (0)30-916 070 22
www.drg.de

ARBEITSGEMEINSCHAFTEN in der DRG

AG Arbeits- & umweltbedingte
Erkrankungen
Vors. PD Dr. E. Hofmann-Preis

AG Gastrointestinal-/
Abdominaldiagnostik
Vors. Prof. Dr. A. Schreyer

AG Herzdagnostik
Vors. Prof. Dr. J. Bar/hausen

AG Informationstechnologie-
@GIT
Vors. Prof. Dr. E. Protter

AG Kopf-Halsdiagnostik
Vors. Prof. Dr. F. Dannemann

AG Mammadiagnostik
Vors. Prof. Dr. U. Gieß

AG Methodik & Forschung
Vors. Dr. M. Eisenblätter

AG Muskuloskeletaldiagnostik
Vors. Prof. Dr. A. Heuch

AG Onkologische Bildgebung
Vors. Prof. Dr. H.-P. Schlemmer

AG Pädiatrische Radiologie
Vors. Prof. Dr. H. J. Mentzel

AG Physik & Technik
Vors. Dipl.-Ing. H. Lenzen

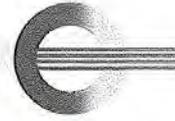
AG Thoraxdiagnostik
Vors. Prof. Dr. C. P. Heusel

AG Ultraschall
Vors. Prof. Dr. Ch. Straszczynski

AG Uroradiologie &
Urogenitaldiagnostik
Vors. PD Dr. U. Müller-Lisse

Deutsche Gesellschaft für
Interventionelle Radiologie und
minimal-invasive Therapie
Vors. Prof. Dr. D. Vorwerk

DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT
DER PRÄSIDENT



2. In beiden Beschlusssentwürfen wird eine randomisierte kontrollierte Studie für die Prüfung gefordert. Hier verweist insbesondere der GKV/KVB-Entwurf darauf, dass nur solche randomisierten kontrollierten Studien den Ansprüchen der Erprobungsrichtlinie und des IQWiG genügen würden. Dies widerspricht der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 08.05.2014), die explizit unterschiedliche Evidenzstufen für diagnostische und therapeutische Studien definiert. So findet sich unter § 11 Abs. 2 für diagnostische Studien neben der Evidenzstufe 1b (randomisierte kontrollierte Studien) auch die Evidenzstufe 1c (andere Interventionsstudien). Da eine randomisierte kontrollierte Studie zur Testung eines bildgebenden Verfahrens eher ungeeignet ist, sollte über ein anderes Studiendesign nachgedacht werden.
3. Der Entwurf der GKV/KVB fordert das Gesamtüberleben der Patienten als primären Endpunkt. Dieser Punkt wurde bereits ausgiebig in der Anhörung beim GBA in Berlin am 15.08.2013 diskutiert und von der überwiegenden Anzahl der dort anwesenden Sachverständigen als nicht geeignet für die Beurteilung der Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens gewertet. Das Gesamtüberleben des Patienten ist insbesondere von der Therapie des Patienten abhängig, so dass dieser Endpunkt für eine diagnostische Studie nur gewählt werden könnte, wenn sichergestellt ist, dass alle Patienten nachfolgend eine einheitliche Therapie bekommen. Das erscheint klinisch aber nicht umsetzbar. Ein sinnvoller Endpunkt für das bislang geplante Studiendesign wäre beispielsweise die Vermeidung unnötiger Laparotomien, wobei es hierzu bereits eine größere randomisierte Studie von Ruers et al. gibt. Diese Studie wurde jedoch durch das IQWiG aufgrund methodischer Schwächen nicht als Evidenzgrad 1b, sondern nur als Evidenzgrad 2 beurteilt.

Zusammenfassend ist unseres Erachtens die geplante Fragestellung bereits beantwortet und durch die S3-Leitlinie und Stellungnahme des GBA bzgl. der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung anerkannt. Das von beiden Entwürfen geforderte Studiendesign einer randomisierten und kontrollierten Studie mit Endpunkt 'Überleben' ist für die Prüfung eines diagnostischen Verfahrens ungeeignet. Wir empfehlen daher dringend, in der Erprobungsrichtlinie lediglich die Rahmenbedingungen vorzugeben und die konkrete Ausgestaltung des Studiendesigns nachfolgend den teilnehmenden wissenschaftlichen Zentren zu überlassen. Für Rückfragen und weitere Gespräche stehen Ihnen die Unterzeichnenden als Vertreter der Deutschen Röntgengesellschaft jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Norbert Hosten

Präsident

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.
Prof. Dr. med. Norbert Hosten
Ernst-Reuter-Platz 10 · 10587 Berlin
e-Mail: hosten@uni-greifswald.de

Prof. Dr. Gerald Antoch

Stellvertretender Vorsitzender der
Arbeitsgemeinschaft Onkologische
Bildgebung in der DRG

Eingetragen im Vereinsregister beim Amtsgericht
Berlin-Charlottenburg, Reg.-Nr. 17820 FNZ
Tel.: +49 (0)30-916 070 0 · Fax: +49 (0)30-916 070 22
www.drg.de

PHILIPS

Philips GmbH, Philipsstraße 14, 20099 Hamburg

Gemeinsamer Bundesausschuss
Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Philips GmbH
Unternehmensbereich Healthcare
Geschäftsbereich
Advanced Molecular Imaging

Hamburg, 20.05.2014

Stellungnahme über eine Erprobungs-Richtlinie über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchten wir folgende Stellungnahme und Information zur obigen Fragestellung abgeben.

Zunächst möchten wir eine Aussage des GKV-SV Vertreters im Rahmen der Expertenanhörung zu dem Thema richtig stellen. Auf Seite 31 des entsprechenden pdf-Dokuments wird dort angegeben – Zitat:

„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 Dinge kaufen. Ich habe das vor einigen Wochen bei Philips verifiziert. Die werden auch gekauft.“

Dies stimmt so nicht und dem müssen wir hiermit entschieden widersprechen.

Wir, die Fa. Philips, verkaufen schon seit Jahren keine reinen PET-Kameras mehr, sondern nur noch PET/CT Systeme. Daher möchten wir uns den Ausführungen der Vertreter der DGN und DRG anschließen, die dies ebenfalls in der Diskussion so bestätigt haben.

Zu einer geplanten Erprobungsstudie möchten wir uns zudem auch dem Statement des DRG-Vertreters anschließen, dass die Überlebensrate als Evidenz-Kriterium für diagnostische Verfahren nicht geeignet ist und dieser Punkt beim Studiendesign unbedingt berücksichtigt werden muss.

Zu den geschätzten Kosten und den damit verbundenen unmittelbaren Folgen der Kostenbeteiligung der Industrie, sollten diese auch an den zu erwartenden Erträgen der Industrie gemessen werden. Das nach wie vor ungelöste „Trittbrettfahrer“-Problem stellt zudem für eine Kostenübernahme unverändert ein Problem dar. Ergänzend dazu möchten wir noch festhalten, dass wir nicht daran interessiert sind das Verfahren in diesem Stadium aufzuhalten. Die zu erwartenden Kosten, die in den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren obiger Methode (Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung) beziffert werden, jedoch wohl über die Leistungsfähigkeit der Hersteller hinausgehen werden.

↓
Soziale
Erp-RL

Besucher: Lübeckerfordamm 5
D-20099 Hamburg
Telefon: 040 2899 0
www.philips.de/medizin

Geschäftsführung:
Dr. Carla Krivet (Vorsitzende), Klaus Baumann,
Eva Braun, Roger Karner
Sitz der Gesellschaft: Hamburg
Registergericht Hamburg, 66 HRB 98 110

Bankverbindung:
Commerzbank AG, Hamburg
(BLZ 200 800 00)
Konto Nr. 6 519 246 00
WEEE-Reg.-Nr. DE782 32 146

PHILIPS

Datum: 20.05.2014
Seite: 2



Dies bedeutet, ohne Möglichkeit das Studiendesign mit zu entwickeln sehen wir ein nicht kalkulierbares Kostenrisiko.

Der weiteren Entwicklung und dem gegenseitigen Informationsaustausch sehen wir erwartungsvoll entgegen.

Mit freundlichen Grüßen,

Philips GmbH, UB Healthcare

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andreas Bako'.

i.V. Andreas Bako
Business Manager AMI Deutschland

SIEMENS**Healthcare**

Siemens AG, RC-DE H, Kar Heinz-Kaske-Str. 2, 91052 Erlangen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Name	Wolfgang Bayer
Abteilung	RC-DE H Healthcare
Telefon	+49 (9131) 84-8149
Telefax	+49 (9131) 84-7722
Mobil	+49 (174) 3144099
E-Mail	wolfgang.bayer@siemens.com
Datum	27. Mai 2014

Erprobung der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom im Rahmen des § 137e

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Siemens AG erklärt hiermit ihre generelle Bereitschaft, sich an den Evaluierungskosten für die Erprobung der PET/CT-Diagnostik beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zu beteiligen.

Dies betrifft sowohl die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik, als auch zur Therapiesteuerung bei Rezidivverdacht. Hierbei sollte die finanzielle Beteiligung einen wirtschaftlich vertretbaren Umfang nicht überschreiten.

Nichtsdestotrotz möchten wir jedoch aus globaler Sicht das gewählte Studiendesign, und hier insbesondere die gewählten Endpunkte nochmals zur Diskussion stellen. Hierbei möchten wir beispielsweise auf das vom G-BA verteilte Wortprotokoll zur Expertenanhörung am 15. August 2013 verweisen. Hr. Prof. Dr. med. Gerald Antoch/Düsseldorf empfiehlt, nicht das Gesamtüberleben oder das Überleben einzelner Patienten als Endpunkt zur Bewertung eines Diagnoseverfahrens heranzuziehen. Nach unseren Recherchen wurde in nahezu allen Industrienationen eine signifikante Therapieänderung als Endpunkt definiert. Dies führte in den wichtigsten Industriestaaten zu einer zeitnahen Erstattung der PET/CT bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.

Des Weiteren empfehlen wir, eine Erprobung ausschließlich auf die Methode PET/CT zu beschränken, da PET-Geräte ohne CT-Komponente nach unseren Recherchen seit dem Jahr 2003 nicht mehr vermarktet werden. Auch die Siemens AG hat im Jahr 2003 die Produktion dieser Systeme mangels Nachfrage eingestellt. In o. g. Expertenanhörung vom 15. August 2013 wies auch Hr. Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer/München auf diesen Sachverhalt hin.

Die Siemens AG empfiehlt dem G-BA, alle maßgeblichen Parteien an den Evaluierungskosten zu beteiligen. Neben den Geräteherstellern sind dies u. A. die Herstellung und Händler von PET-Radiopharmaka.

Des Weiteren empfehlen wir, im Rahmen der Kostenbeteiligung auch eine faire Regelung hinsichtlich möglicher ‚Trittbrettfahrer‘ zu finden, um die Motivation der Beteiligung aller am Verfahren Beteiligten auf ein höchstmöglichen Niveau zu halten.

Siemens AG
Siemens Deutschland; Leitung: Rudolf Martin Siegers
Healthcare Sector; Leitung: Wolfgang Bayer

Kar Heinz-Kaske-Str. 2
91052 Erlangen
Deutschland

Tel.: +49 (9131) 84 0
www.siemens.de

Siemens Aktiengesellschaft; Vorsitzender des Aufsichtsrats: Gerhard Cromme; Vorstand: Joe Kaeser, Vorsitzender; Roland Busch, Klaus Helmrich, Hermann Requardt, Siegfried Russwurm, Ralf P. Thomas
Sitz der Gesellschaft: Berlin und München, Deutschland, Registergericht: Berlin Charlottenburg, HRB 12300, München, HRB 6684
WEEE-Reg.-Nr. DE 23691322

SCF 05/2014 V13 06

Seite 1 von 2

SIEMENS

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn wir unsere Position auch in einem klärenden Gespräch mit dem unparteiischen Vorsitzenden des G-BA erläutern könnten.

Mit freundlichem Gruß

Siemens Aktiengesellschaft


Wolfgang Bayer
Leitung Siemens Deutschland
Healthcare

Anlage

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme


Dr. Michael Meyer
Leitung Health Policy
Leitung National Account Management

BAnz AT 17.04.2014 B4

ANLAGE

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach
für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung der PET bzw. PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom von zwei verschiedenen Fragestellungen.

1. Fragestellung
 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

2. Fragestellung
 Therapiesteuerung bei Rezidivverdacht

(Zutreffendes bitte ankreuzen; es können gleichzeitig beide Fragestellungen angekreuzt werden)

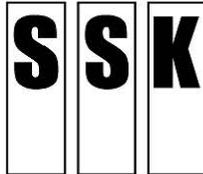
Name des Unternehmens
<i>Siemens AG, Healthcare Sector</i>
Anschrift
<i>Karlheinz-Karke-Str. 2, 91052 Erlangen</i>
Produkt
<i>Biograph</i>

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels VerFO gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 VerFO dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessener Höhe zu übernehmen.

Erlangen, 27.05.14
Ort, Datum

Wolfgang Bayer
Wolfgang Bayer

Dr. Axel Meyer
Dr. Axel Meyer



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
<http://www.ssk.de>

**Beschlussentwürfe des Gemeinsamen
Bundesausschusses zur
Positronenemissionstomographie (PET); PET-
Computertomographie (CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom**

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission gemäß
§ 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

Verabschiedet und gebilligt im Umlaufverfahren am 27. Mai 2014

PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom 2

INHALT

1	Stellungnahme	3
2	Allgemeine Anmerkungen	3
3	Stellungnahmen zu den einzelnen Beschlussvorlagen	4
3.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)	4
3.2	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)	4
3.3	Erprobungsrichtlinie Ausbreitungsdiagnostik	5
3.3.1	Position GKV-SV/KBV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber und/oder Lunge	5
3.3.2	Position DKG/PatV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv	5
3.4	Erprobungsrichtlinie Rezidiverkennung	5
3.4.1	Position GKV-SV/KBV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts	5
3.4.2	Position DKG/PatV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik	5
4	Allgemeines zum Protokoll der vorgeschlagenen Erprobungsstudien	5

1 Stellungnahme

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte der Strahlenschutzkommission (SSK) am 17. April 2014 vier Beschlussvorlagen zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor. Zwei Entwürfe je Beschlussvorlage stellen die Position des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) einerseits sowie der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung (PatV) andererseits dar, die unterschiedliche Standpunkte innerhalb des G-BA reflektieren. Die SSK erhielt gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V Gelegenheit, zu diesen Positionen Stellung zu nehmen.

Die nachfolgende Stellungnahme der SSK bezieht sich primär auf die Aspekte der Anwendung von ionisierender Strahlung.



Die Strahlenschutzkommission lehnt beide Beschlussvorlagen der GKV-SV/KBV und der DKG/PatV ab. Bei den benannten Indikationen bei kolorektalen Karzinomen sind aus der Sicht der SSK bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET/(CT) für die Anwendung gegeben.

2 Allgemeine Anmerkungen

Die FDG-PET/(CT) ist mittlerweile ein international breit angewandtes Verfahren zur Tumordiagnostik, für das eine große klinische Erfahrung besteht. Beispielsweise seien hier die USA mit 1,7 Millionen onkologischen PET/(CT)-Untersuchungen im Jahre 2011 angeführt. FDG ist für die meisten Indikationen ein in Deutschland und Europa zugelassenes Diagnostikum, welches die gesteigerte FDG-Anreicherung (Zuckeranreicherung) im Tumorgewebe misst. Weiterhin sind PET/(CT)-Geräte CE-zertifizierte Medizinprodukte. Die wesentliche bekannte Nebenwirkung ist die Strahlenexposition durch das Radiopharmakon, welche abhängig von der injizierten Aktivitätsmenge ist. Nachgeordnet sind die Strahlenexposition zur Erstellung einer Schwächungskorrekturmatrix auf der Grundlage eines Low Dose CT oder einer Transmissionsquelle. Die Strahlenexposition der PET/(CT) ist dabei geringer als eine konventionelle Vergleichsdiagnostik durch ein Ganzkörper Kontrastmittel-CT. Zur Optimierung der Strahlenexposition im klinischen Einsatz liegen für die Patienten bereits diagnostische Richtwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz vor. Falsch positive Befunde sind bei erfahrenen Untersuchern relativ selten. Die Bezeichnung als „neue Methode“ bezieht sich lediglich juristisch auf die Tatsache, dass bisher keine EBM-Ziffer (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) vergeben wurde.

Aus den zur Verfügung gestellten Unterlagen ist ersichtlich, dass der Antrag auf Zulassung für die gesetzliche Krankenversicherung der PET/(CT) mit der aktuell vorliegenden Indikation bereits seit 2006 in der Bearbeitung durch den G-BA ist. Nimmt man die veranschlagte Länge der geplanten Erprobungsstudien hinzu (3 – 5 Jahre Studiendauer, 1 Jahr Vorbereitung, 1 – 2 Jahre Auswertung), so ergibt sich bereits jetzt eine vorhersehbare Gesamtbearbeitungsdauer von 16 Jahren oder mehr. Angesichts der schnellen Fortschritte bei der Geräteentwicklung, der Entwicklung der Radiopharmaka und insbesondere auch der Therapie ist zu befürchten, dass trotz des erheblichen Aufwandes und des Risikos für die Patienten, die Ergebnisse, die randomisiert werden, beim Abschluss der Studie bereits überholt sind. Alternativen zu prospektiv randomisierten Studien, wie Evidenzsynthesen oder Registerstudien sollten ernsthaft zur Beurteilung der Diagnostik geprüft werden, um zu einer schnelleren Gewinnung von Evidenz und damit zu einem rationalen Einsatz der FDG-PET/(CT) zu gelangen.

Die beiden vorgestellten Indikationen für die Erprobungsstudien stellen zwei sehr spezielle klinische Situationen bei der Diagnostik und Behandlung des kolorektalen Karzinoms dar. Will man mit diesem Vorgehen mit einer starken Aufgliederung der Indikationen alle anstehenden onkologischen Fragestellungen und Einsatzbereiche für die FDG-PET(/CT) hinsichtlich des Einsatzes in der gesetzlichen Krankenversorgung abklären, sind voraussichtlich 50 bis 70 Studien und, bei einem Beibehalten des jetzt geplanten Zeitrahmens, sequenziell mehrere hundert Jahre erforderlich. Es ist offensichtlich, dass das geplante Vorgehen alle Fragestellungen mit prospektiven gekoppelten Diagnose-/Therapie-Studien abzuklären, ungeeignet ist.

Die derzeitige Situation in Deutschland mit regional sehr unterschiedlicher Finanzierung der FDG-PET/CT führt zu einer Planungsunsicherheit, die eine Ausstattung mit modernen Tomographen, welche vom Strahlenschutz her aufgrund der geringeren Patientenbelastung zu fordern sind, unmöglich macht. Die Indikation, die Gegenstand der Erprobungsstudie ist, wurde aktuell vom G-BA in die spezialärztliche Versorgung (§ 116b SGB V) anerkannt und wird damit in die klinische Routinediagnostik eingeführt. Es bleibt unklar, welches Ziel die Erprobungsstudie dann noch in diesem Kontext verfolgt.

Bei einer solchen Situation ist es fraglich, ob aus ethischen Gründen die geplanten Studien überhaupt voraussetzungslos randomisiert werden dürfen. Nach der vorliegenden Literatur liefert die FDG-PET(/CT) wichtige Zusatzinformationen und ist deshalb in die klinischen Leitlinien aufgenommen worden. Aus demselben Grund könnte sich die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patienten als schwierig erweisen.

3 Stellungnahmen zu den einzelnen Beschlussvorlagen

3.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)

3.2 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)



Die Änderungen der Richtlinien erübrigen sich bei Wegfall der Erprobungsstudien. Diese Änderung wird von der SSK als eine verwaltungstechnische Umsetzung im Rahmen der Erprobungsstudien gesehen ohne unmittelbare Einwirkung auf den Strahlenschutz und wird daher nicht kommentiert. Die breite Nichtverfügbarkeit der Untersuchung in der gesetzlichen Krankenversorgung bis 2020 wird als negativ für die Versorgung der gesetzlich versicherten Patienten gesehen. Unabhängig davon ist folgender Kommentar zu den Erprobungsstudien festzuhalten.

3.3 Erprobungsrichtlinie Ausbreitungsdiagnostik

- 3.3.1 Position GKV-SV/KBV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber und/oder Lunge
- 3.3.2 Position DKG/PatV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei beständigem Rezidiv



Die Position der GKV-SV/KBV ist insbesondere deshalb abzulehnen, weil sich das Studiendesign nur starr auf eine RCT (randomised controlled trial) begrenzt. Es ist schwer vorstellbar, wie unter dieser Voraussetzung ein adäquates Studienprotokoll konzipiert und umgesetzt werden kann, das sowohl eine ausreichende Rekrutierung der Patienten sicherstellt als auch patientennahe Endpunkte wie zum Beispiel die Erhöhung der Lebensqualität durch Vermeidung unnötiger Laparatomien berücksichtigt.

3.4 Erprobungsrichtlinie Rezidiverkennung

- 3.4.1 Position GKV-SV/KBV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts
- 3.4.2 Position DKG/PatV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik



Im Hinblick auf die zweite Erprobungsrichtlinie ist bei der Variante 3.4.1 darauf hinzuweisen, dass Endpunkte und Fragestellungen an die tatsächlichen klinischen Szenarien angelehnt sein sollten. Ein CEA-Anstieg (Carcinoembryonales Antigen) bei inkonklusiver Bildgebung ist in der klinischen Realität ein Indikator für einen Rezidivverdacht. Daher ist eine Beschränkung auf eine RCT mit der Mortalität als alleinigem Endpunkt schwer durchführbar.

4 Allgemeines zum Protokoll der vorgeschlagenen Erprobungsstudien



Die in der Erprobungsrichtlinie zitierten Leitlinien (S3-Leitlinie und NCCN-Guidelines) besagen, dass die PET/CT zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden kann. Dies bedeutet eine individuelle Prüfung, ob bereits genügend Sicherheit zur Entscheidungsfindung vorliegt (z. B. sind bereits Metastasen bekannt, die eine systemische

Therapie ohnehin erforderlich machen) oder ob man die Information der PET(/CT) braucht. Keineswegs ist darunter zu verstehen, dass die PET(/CT) in jedem Fall eine fakultative Untersuchung ist. Das bedeutet, dass im Falle einer einfachen Randomisierung Patienten ein für sie vorteilhaftes Verfahren vorenthalten wird. Dies ist ethisch bedenklich und kann zu Rekrutierungsproblemen in dem Studienarm ohne Einsatz der PET(/CT) führen. Bei einer bereits breiten klinischen Anwendung darf die Durchführbarkeit der Studie bezweifelt werden. Die Verwendung von primär therapeutischen Endpunkten führt in Abhängigkeit vom Erfolg der Therapie möglicherweise zu einem nicht adäquaten Erkenntnisgewinn hinsichtlich des diagnostischen Potentials der Methode.

Im Hinblick auf eine künftige Minimierung der Strahlenexposition sollte die Diagnostik im Referenz-Arm mit einer kontrastmittelgestützten CT erfolgen. Weiterhin ist darauf zu achten, dass innerhalb des Protokolls eine Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur für die PET immer miterfasst wird, um Aussagen darüber treffen zu können, inwieweit eine diagnostische CT mit Kontrastmittel ersetzt werden kann. Der Patientennutzen wäre eine niedrigere Strahlenexposition und niedrigere Nebenwirkungsraten wegen des Wegfalls der Kontrastmittelrisiken insbesondere bei schlechter Nierenfunktion selbst bei klinisch identischem Outcome (Non-Inferiority Design).

Bei allen Studien sollten Untersuchungsprotokolle eingesetzt werden, die aktuell schon eine möglichst geringe Strahlenexposition des Patienten bei der CT (Röhrenstrommodulation, Verhindern von Overranging, möglichst niedrige Röhrenspannung, dosisreduzierte Untersuchungsprotokolle für iterative Rekonstruktion) und bei der PET (3D-Akquisition, Time-of-Flight-Akquisition, iterative Rekonstruktion mit Resolution Enhancement) ermöglichen. Alle benannten Techniken können die Strahlendosis für die Patienten erheblich reduzieren.

Nach den vorgeschlagenen Erprobungsstudien soll die PET(/CT) mit Referenzverfahren verglichen werden, sei es mit der diagnostischen CT oder der Summe der konventionellen Diagnostik, welche hinsichtlich der patientenbezogenen Endpunkte (Lebensqualität, Mortalität/Überleben, Einsparung von überflüssiger Therapie) selbst nicht validiert sind. Weiterhin unterliegen diese Verfahren selbst ständiger Veränderung, so dass die Gültigkeit der Aussagen am Ende der Studie und die resultierende Wissensgenerierung durch die Studie durchaus bezweifelt werden kann.



Fachverband Elektromedizinische Technik

ZVEI • Postfach 71 08 44 • 60498 Frankfurt am Main

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Herrn Dr. Dietrich Sonntag
Wegelystrasse 8
10623 Berlin

30. Mai 2014
BUR-CGO

Beratungen zu einer Richtlinie zur Erprobung für PET/CT nach § 137 e SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

eine Reihe von Mitgliedsunternehmen des ZVEI ist als Hersteller der entsprechenden Medizinprodukte an den Beratungen zu einer Richtlinie zur Erprobung der Methode PET/CT beteiligt. Aktuell sind diese Unternehmen um Abgabe einer Kostenübernahmeerklärung gebeten worden.

Die Unternehmen sind selbstverständlich daran interessiert, den Gang des Verfahrens nicht in diesem frühen Stadium aufzuhalten. Allerdings kann eine Kostenübernahmeerklärung zum jetzigen Zeitpunkt ohne genaue Kenntnis des Studiendesigns und der für das einzelne Unternehmen zu erwartenden Kosten nur unverbindlich sein.



Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Studienkosten gemessen an dem zu erwartenden Markt über die Leistungsfähigkeit der Unternehmen hinausgehen. Insgesamt ist deshalb zu wünschen, dass sich die Kostenbeteiligung der Hersteller auch an den wirtschaftlichen Möglichkeiten der Hersteller im Rahmen der jeweiligen Methode orientiert.

Wir weisen auch noch einmal darauf hin, dass die ungelöste Problematik der „Trittbrettfahrer“ für das einzelne Unternehmen eine große Hürde bei der Entscheidung für eine Kostenbeteiligung darstellt. Eine Beteiligung an den Kosten der Studienauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben. Gleiches gilt für die Nutzung von Medizinprodukten, die von solchen Unternehmen hergestellt werden, im Rahmen der Erprobung selber.

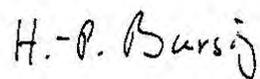
ZVEI – Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie e. V. • Lyoner Straße 9 • 60528 Frankfurt am Main
Fachverband Elektromedizinische Technik
Telefon: +49 69 6302-206 • Fax: +49 69 6302-390 • E-Mail: bursig@zvei.org

Präsident: Friedhelm Loh • Vorsitzender der Geschäftsführung: Dr. Klaus Mittelbach

Gerade bei der Methode PET/CT ist nach unserer Meinung auch zu beachten, dass die Überlebensrate der Patienten im Falle von diagnostischen Methoden als Evidenz-Kriterium nicht oder nur bedingt tauglich ist. Das medizinische Ergebnis für den einzelnen Patienten hängt nicht alleine von der diagnostischen Methode ab. Im Behandlungsprozess spielt eine Reihe von weiteren Faktoren eine Rolle, die in einer Studie zur diagnostischen Methode nur unzureichend abgebildet werden können. Auf diesen Punkt haben zum Beispiel die Vertreter der Deutschen Röntgengesellschaft in der Anhörung zur Verfahrensordnung hingewiesen. Dieser Punkt sollte deshalb beim Studiendesign unbedingt berücksichtigt werden.

Für eine weitere inhaltliche Diskussion stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Hans-Peter Bursig
Geschäftsführer
Fachverband Elektromedizinische Technik

C-2 Wortprotokoll mündliches Stellungnahmeverfahren 2014

Wortprotokoll



**einer Anhörung zu Beschlussentwürfen des
Gemeinsamen Bundesausschusses über Änderungen der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung und
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie
über eine Erstfassung der Richtlinie zur Erprobung:
PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
– Ausbreitungsdiagnostik**

Vom 25. September 2014

Vorsitzender: Herr Dr. Deisler
Ort: Geschäftsstelle des G-BA
Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)**:

Herr Prof. Dr. Ritz

Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Dr. Folprecht

Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Buck

Herr PD Dr. Herrmann

Teilnehmer für die **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)**:

Herr Prof. Dr. Kotzerke

Teilnehmer für die **Strahlenschutzkommission (SSK)**:

Herr Prof. Dr. Burchert

Herr Prof. Dr. Dresel

Teilnehmer für die **Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare**:

Herr Bako

Teilnehmer für die **Siemens AG, Healthcare Sector**:

Herr Franke

Herr Dr. Meyer

Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich darf Sie herzlich begrüßen zu unserer Anhörung Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung und Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, hier: PET und PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom, Ausbreitungsdiagnostik und Rezidiverkennung. Ich darf ausdrücklich die Herren – ich stelle gerade fest, ausschließlich Herren – begrüßen, die zur mündlichen Anhörung gekommen sind. Ich darf mich herzlich dafür bedanken, dass Sie sowohl eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben als auch sich nicht nehmen lassen, hier zur mündlichen Anhörung zum G-BA zu kommen.

Ich darf einfach einmal abfragen. Ich habe hier zwar eine Namensliste, sehe aber weniger, als mir meine Namensliste an Teilnehmern zeigt. Ich darf versuchen, zu sehen, wer wer ist und wo die „Lücke“ oder das „schwarze Loch“ ist. Anwesend für die Strahlenschutzkommission sind Professor Wolfgang Burchert und Professor Stefan Dresel. Ich darf an dieser Stelle eine Vorbemerkung machen. Wir haben uns hier beim Unterausschuss angewöhnt, intern Titel wegzulassen. Wenn Sie damit einverstanden sind, würde ich das bei den Namen jetzt auch bei Ihnen so machen, es sei denn, einer von Ihnen legt Wert darauf, der meldet sich dann. Dann werde ich das selbstverständlich ordnungsgemäß machen. – Das ist nicht der Fall. Ich darf mich dafür bedanken. Für die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie ist Herr Jörg-Peter Ritz anwesend, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herr Folprecht. Auf meiner Liste stehen für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Buck und Herr Herrmann. Das sind die beiden, die fehlen, wenn ich das richtig sehe. Von der Deutschen Krebsgesellschaft ist Herr Jörg Kotzerke anwesend. Ich komme zu den beiden Medizinprodukteanbietern. Für die Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare, ist Herr Bako und für die Siemens AG, Healthcare Sector, sind Herr Franke und Herr Meyer anwesend. Bis auf die beiden Herren, die noch nicht da sind, von denen wir allerdings auch keine Rückmeldung haben, warum das so ist, haben wir Vollständigkeit.

Meine Herren, ich darf Sie darauf aufmerksam machen, wir führen ein Wortprotokoll dieser Anhörung. Damit die Informationen, die von Ihnen gegeben werden können, vom Stenografen besser mitgeschrieben werden können, bitte ich Sie, immer das Mikrofon zu verwenden. Wie Ihnen auch in der Einladung mitgeteilt wurde, kann dieses Wortprotokoll im Rahmen der Dokumentation des Beratungsverfahrens veröffentlicht werden. Das heißt, Sie werden Ihre Wortmeldungen für die Ewigkeit nachlesen können.

Ich darf weiterhin darauf aufmerksam machen, dass uns naturgemäß die Inhalte Ihrer schriftlichen Stellungnahme bekannt sind. Ich weiß aber, dass es den einen oder anderen drängt, die schriftliche Stellungnahme noch einmal vorzutragen und mit einer „Verstärkungsfunktion“ zu versehen. Aber noch einmal, gehen Sie bitte davon aus, wir haben sie alle gelesen, haben sie alle in unserem Herzen bewegt. Wenn Sie dies tun wollen, dann bitte ich, es in der notwendigen Kürze zu machen und nicht die gesamte Stellungnahme, die schriftlich vorliegt, vorzutragen. Denn die Anhörung dient nach unserer Verfahrensordnung – das ist unser Buch, nach dem wir uns insgesamt richten – in erster Linie dazu, die sich aus den schriftlichen Stellungnahmen ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen. Nun weiß ich naturgemäß, dass zwischen der schriftlichen Stellungnahme und der mündlichen Anhörung meistens ein so kleiner Zeitrahmen ist, dass neuere Erkenntnisse allenfalls im homöopathischen Dosen vorhanden sind. Wir tolerieren es, wenn Sie Ihre schriftliche Stellungnahme wiederholen, aber bitte nicht in extenso.

Ich darf darauf aufmerksam machen – darauf haben wir Sie bereits bei Übersendung der Beschlussunterlagen hingewiesen –, dass alle Dokumente bis zur Veröffentlichung durch den G-BA als vertraulich zu behandeln sind. Gleiches gilt auch für die im Rahmen der Anhörung ausgetauschten Inhalte. Sie sind erst dann für die „geneigte Öffentlichkeit“ zugänglich, wenn der G-BA das insgesamt veröffentlicht hat.

Letzter Hinweis. Im Einladungsschreiben haben wir nicht nach unterschiedlichen Richtlinienänderungen bzw. Erprobungsfragestellungen differenziert. Die wesentlichen inhaltlichen Unterschiede liegen jedoch in den beiden unterschiedlichen Fragestellungen, die erprobt werden sollen. Wir haben uns deshalb entschlossen, die Anhörung quasi zu splitten. Als ersten Teil haben wir die Fragestellung PET in der Ausbreitungsdiagnostik und als zweiten Teil PET in der Rezidiverkennung. Dies dient unter anderem dazu, dass hinterher die Geschäftsstelle alles das, was Sie sagen, auseinanderfieseln müsste, wenn wir das als ein Thema abhandeln müssten. Insoweit erleichtern Sie uns die Arbeit ungemein, wenn wir uns zunächst auf die Fragestellung PET in der Ausbreitungsdiagnostik beschränken. – So weit meine Vorbemerkungen an Sie.

Wir würden dann mit dem ersten Teil der Anhörung beginnen: PET in der Ausbreitungsdiagnostik. Frei ist der Bursch, wer möchte als Erstes das Wort ergreifen? Da bin ich so frei wie nur irgendetwas. – Die DKG.

DKG: Ich bin mir nicht sicher, ob erst die Experten dran sind und wir dann fragen oder umgekehrt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich glaube, wir hören erst einmal die Stellungnahmen und kommen dann zu den Fragen seitens der Bänke. – Haben Sie die Gelegenheit dieser kurzen Unterbrechung genutzt? Wer beginnt? – Herr Folprecht, Sie haben sich als Allererster gemeldet. Ich bedanke mich ausdrücklich dafür, dass Sie das Eis brechen. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Vielen Dank für die Einladung. – Ich habe den Studienentwurf mit großem Interesse gelesen und möchte Ihnen Folgendes sagen, weshalb ich es für eine problematische Studie halte, wenngleich sie interessant wäre, falls sie jemals durchgeführt werden sollte. Zunächst: Wozu braucht man das PET in der Ausbreitungsdiagnostik vor der Metastasenresektion? Der Haupteinsatz des PET in dieser Situation ist, damit Patienten besser für die Resektion ausgesucht werden können. Das ist häufig eine sehr schwierige Fragestellung. Der Haupteinsatz ist auch nicht, wenn sich sonst eine relativ klare Situation darstellt, also mit einer oder zwei Lebermetastasen, sondern häufig, wenn außerhalb der Leber etwas unklare Befunde da sind und da eine höhere Wahrscheinlichkeit – mehr ist mit dem PET nicht zu erreichen – für das Vorliegen oder Nichtvorliegen anderer Metastasen erreicht werden soll.

Wenn Sie jetzt eine Studie zur Nutzung des PET/CT durchführen möchten, die formell den Stellenwert beweist, und so, wie dargestellt, auf das Gesamtüberleben zielen möchten, dann ergibt sich nicht die Frage, ob Sie durch das Weglassen von Resektionen bei einzelnen Patienten besseres Überleben erreichen können – das ist extrem unwahrscheinlich –, sondern Sie müssen dann zeigen, dass Sie, wenn man das PET einsetzt und die Resektion bei diesen Patienten weglässt, trotzdem das gleiche Überleben erreichen, als wenn diese Diagnostik nicht durchgeführt worden wäre. Das ist eine klassische Nichtunterlegenheitsstudie, und Nichtunterlegenheitsstudien brauchen die größte Patientenzahl, die es überhaupt gibt. Typische Nichtunterlegenheitsstudien im Medikamentenbereich liegen in der Größenordnung jenseits tausend Patienten. Das bedeutet aber, sie brauchen tausend Patienten, bei denen auch tatsächlich eine kritische Frage besteht, also nicht tausend Patienten, bei denen eine Metastasenresektion generell durchgeführt werden soll, sondern bei denen sich der Behandler nicht im Klaren ist. Nur zum Vergleich: Die bis jetzt größte randomisierte Studie, bei der es um den

Vergleich Chemotherapie plus Resektion oder Resektion alleine ging, hatte eine Größenordnung von 360 Patienten. Alle anderen Studien, die nachfolgend etwas prüfen wollten, sind wegen schlechter Rekrutierung gescheitert. Ich will jetzt nicht sagen, es ist unmöglich, aber es ist schwierig.

Das Zweite ist: Was ist Ihr Vergleichsarm? Wenn Sie sich in die Situation eines Klinikers versetzen, der irgendwo eine etwas unklare Struktur vor sich hat, dann wird er, um diese Frage zu klären, nicht ein CT oder PET/CT machen, sondern er hat die Wahl, entweder eine Untersuchung mit PET/CT zusätzlich durchzuführen oder ein anderes Verfahren einzusetzen. Das könnte bedeuten, dass er zusätzlich ein MRT einsetzt oder eine Punktion oder eine explorative Laparotomie vornimmt. Sie können das alles, damit die Studie sauber wird, verbieten. Das ist ethisch nicht ganz einfach. Man kann das machen, aber das limitiert zusätzlich die Rekrutierung, es schafft auch eine künstliche Welt. Die Frage ist auch, was die eigentliche Fragestellung ist, die Sie beantworten wollen. Wollen Sie die etwas künstliche Fragestellung beantworten, die nachher von dem klinischen Alltag hintendran losgelöst ist, oder wollen Sie das wie im realen Leben beantworten, also Untersuchung mit allen anderen Methoden, auch wenn wir die als vielleicht viel aufwendiger als das PET einschätzen, versus Untersuchung mit PET? Ich bekomme manchmal vom MDK den Hinweis: Dann punktieren Sie es doch einfach, oder operieren Sie doch den Patienten an dieser Stelle, dann wissen Sie es auch. – Das ist natürlich die Konsequenz, die sich daraus ergibt. Aber mit einer Punktion selber erreichen wir auch keine hundertprozentige Trefferquote. Es wird manchmal argumentiert, wir hätten dann schließlich die Histologie, aber man kann auch da vorbeistechen, auch da ist die Sensitivität nicht 100 Prozent. Ich will Sie da, wie gesagt, nicht mutlos machen.

Eine zweite Frage. Es wird häufig hochgerechnet, wie viele Patienten es gibt, die diesen oder jenen Eingriff haben. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Die Teilnahme an Studien ist sowohl für den Arzt als auch für den Patienten freiwillig. Gerade wenn sehr diskrepante Verfahren verglichen werden – ich würde es beim PET/CT nicht ganz so kritisch sehen –, ist es so, dass häufig Prüfplanabweichungen stattfinden, also zum Beispiel sich ein Arzt entschließt, doch ein anderes Verfahren einzusetzen, oder der Patient sagt: Na ja, dann lasse ich es doch anders prüfen. – Deswegen finde ich dies schwierig. Ich glaube, es wäre sehr viel interessanter, wenn es eingebettet wäre: Wie definieren oder standardisieren wir die Kriterien für eine Resektion allgemein besser? Das fände ich eine sehr sinnvolle Studie.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich würde vorschlagen, dass wir erst einmal anhören und dann in cumulo Fragen stellen. – Wer möchte als Nächster? – Herr Kotzerke.

Herr Prof. Dr. Kotzerke (DKG): Mit dem Nationalen Krebsplan ist erfreulicherweise eine Menge festgeschrieben worden, wie dieses Thema flächendeckend, standardisierter betrachtet werden kann und für die betroffenen Patienten und die behandelnden Ärzte mehr Vergleichbarkeit hergestellt werden kann. Die Diagnostik nimmt in diesem Ganzen natürlich nur einen kleineren Part ein, weil die Therapie über das Leben, das Überleben des Patienten entscheidet, während die Diagnostik nur hilft, die am besten angemessene Therapie auszuwählen. Insofern ist für die Organtumorzentren festgeschrieben worden, was alles an Voraussetzungen existieren muss, damit sie sich so nennen dürfen. Da ist PET als fester Bestandteil vorgesehen. Aus Sicht der Krebsgesellschaft und der qualifizierten Versorgung von Krebspatienten wird der Zugang zu dieser diagnostischen Möglichkeit daher inzwischen als ein Standard betrachtet. – Das ist der eine Aspekt.

Ein anderer Aspekt. In dem Moment, wo diese Studien durchgeführt würden und für die übrigen Indikationen ruhend gestellt würden, geht damit der Zugang zu dieser Untersuchungsmethode einem größerem Anteil an betroffenen Patienten verloren. Das kann aus Sicht der Krebsgesellschaft nicht

erwünscht sein, sondern da sollte zumindest das Angebot, der Zugang für alle Patienten gleich sein. Ob das alle nutzen werden, ob das für alle von der klinischen Fragestellung her wirklich erforderlich ist, steht auf einem ganz anderen Blatt. Aber der Zugang sollte gegeben sein.

Wenn diese Studien die Konsequenz haben, dass ein größerer Teil von Tumorpazienten von diesem diagnostischen Verfahren abgeschnitten ist, dann kann das die Krebsgesellschaft nicht gutheißen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Wer zu spät kommt, hat das Privileg, besonders begrüßt zu werden. Wenn ich es richtig sehe, sind jetzt für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Buck und Herr Herrmann hereingekommen. Zwei kurze Vorbemerkungen, die wir vorher getätigt haben: Wir haben im Unterausschuss die Gewohnheit, uns ohne Titel anzureden. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden. Wir hatten als Vorbemerkung auch gesagt, dass wir quasi zwei Anhörungen in einer haben, und ich bitte, diese auch zu trennen. Wir würden jeweils eine Fragerunde eröffnen. Wenn Sie sich als Allererstes zur Ausbreitungsdiagnostik melden würden. Ich bitte, sich daran zu halten. Wer möchte? – Frisch ins Wasser und ans Mikrofon, Herr Buck.

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Wir können gleich starten. Wir sind schuldlos, muss ich sagen. Die Bahn hat uns heute Morgen versetzt. Deswegen sind wir etwas zu spät. – Herr Dr. Herrmann und ich vertreten die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Wir vertreten die Anwenderseite. Der Punkt, den ich gleich am Anfang machen möchte, ist, dass PET/CT bei dieser Fragestellung sehr häufig eingesetzt wird und wir es allen Patienten anbieten. Ich kann von der Anwenderseite berichten, wir machen im Jahr etwa 3.000 PET/CT-Untersuchungen und erfahren, dass wir etwa 2.000 dieser Untersuchungen quasi umsonst machen, weil es keine Kostenerstattung gibt. Es geht momentan, aber längerfristig sehen wir ein Problem, weil wir die Geräte erneuern müssen und die Refinanzierung betrachten müssen.

Es ist so, dass die Kollegen gerade beim kolorektalen Karzinom PET/CT sehr schätzen. Es ist eine Standarduntersuchung. Wenn wir im Tumorboard Patienten diskutieren, die bei kolorektalem Karzinom zu einer Leberresektion anstehen, wird regelmäßig entschieden, dass zuerst ein PET/CT gemacht wird, um Knochenmetastasen auszuschließen. Diese Technik liefert, dass wir Knochenmetastasen sehen, die noch keinen Defekt im Knochen gemacht haben, aber durch den hohen Zuckerstoffwechsel nachweisbar sind. Das leistet nur diese Technik. Solche Patienten profitieren von einem resektiven Therapieverfahren natürlich nicht. Es ist bei uns in der Klinik anerkannt. Wir sind vorher in München gewesen, ich habe zuerst in Ulm gearbeitet. Dort wird es regelhaft bei dieser Fragestellung eingesetzt. Wie gesagt, wir bieten diese Untersuchungen auch an, müssen langfristig aber einfach die Refinanzierung sicherstellen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen?

Herr Dr. Herrmann (DGN): Ich möchte ein wenig ergänzen. Die Idee, einen randomisierten Trial zu machen, finde ich als Wissenschaftler super spannend. Das ist wirklich gut, dann hat man sehr schöne, saubere Daten, gerade wenn man es prospektiv auflegt. Aus der Sicht des Mediziners, der dem Patienten – wenn wir die Münze werfen – erklären muss, ob er mit oder ohne PET ist, muss ich sagen, ich habe ganz große Bedenken. Wir müssten dem Patienten erklären, dass wir in seinem Fall konkret auf die mögliche zusätzliche Information verzichten müssen. Daher: Als Wissenschaftler bin ich begeistert, als klinischer Anwender und Vertreter der DGN habe ich da große Mühe.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wenn Herr Ritz sich noch zu Wort melden würde, dann hätten wir die AWMF und die Fachgesellschaften quasi abgehandelt, sodass hinterher die

Strahlenschutzkommission und die Medizinproduktehersteller das Wort erhalten würden. Diesem Wunsch wird entsprochen? – Danke schön.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Aus der viszeralchirurgischen Sicht muss man beide Aspekte, Primärdiagnostik und Rezidivdiagnostik, getrennt betrachten. Für die Rezidivdiagnostik gerade beim Rektumkarzinom gibt es eine gute Indikation für das PET auch aus den Daten, da wir in der klinischen Diagnostik häufig das Problem haben, ob es ein Rezidiv oder nur eine Narbe ist, und wir uns dann doch dem PET stellen. In der Primärdiagnostik sehe ich das etwas kritischer und sehe da gerade bei der Leberresektion eher das Problem, dass der Chirurg bei den zur Verfügung stehenden Verfahren selten ein PET/CT zusätzlich braucht, um zu klären, ob da noch ein extrahepatischer Tumor ist. Ich gebe zu, die Studien zeigen das. Was diese Studie angeht: In all diesen Studien fehlt mir natürlich der Beweis, wie ich mit dem PET/CT tatsächlich das Überleben verbessern kann oder ich nur die Diagnostik noch etwas verfeinere. Das ist immer der Reiz, den wir brauchen, um unseren Patienten zu sagen, sie machen nicht nur ein Diagnostikum und noch ein Diagnostikum und noch ein Diagnostikum, sondern – dies müssen wir uns immer fragen – erreichen auch eine Überlebensverlängerung. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Deswegen würde ich einer randomisierten Studie grundsätzlich zustimmen. Aber das Problem ist, was Herr Folprecht schon sagte, tatsächlich, große Patientenzahlen werden wir da nur mit viel Mühe einschließen können. Also: Das PET/CT ist in der Primärdiagnostik kein Standarddiagnostikum, sondern ein mögliches Diagnostikum, und bei der Rezidivdiagnostik gehört es sicherlich ins Armamentarium.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Das war schon Thema Nummer zwei. Herzlichen Dank dafür. – Darf ich dann von mir aus die Strahlenschutzkommission aufrufen?

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Wir von der Strahlenschutzkommission haben uns, wie der Name schon sagt, mehr auf die Aspekte der Strahlenexposition, der Nebenwirkungen, konzentriert. Wir finden die Studie nicht sehr glücklich, und zwar beide. An sich ist diese Methode über rechtfertigende Indikationen, über Röntgenverordnung abgedeckt, einsetzbar, das PET-Gerät ist zugelassen, CE-zertifiziert, Fluorodesoxyglucose ist als Radiopharmakon zugelassen. Also gibt es für uns formal keine Hemmnisse. Beim G-BA geht es auch um Geld. Wir denken, das gewählte Verfahren mit einer prospektiv randomisierten Studie erfordert größenordnungsmäßig fünf Jahre, eine Nachbeobachtungszeit, ein Jahr Vorbereitungszeit, ein, zwei Jahre Nachbereitung. Dann sind wir in einem Bearbeitungszeitraum von ungefähr 16 Jahren für eine solche Indikation, die eine ganz schmale klinische Situation für die PET-Anwendung darstellt. Wenn man das in die Zukunft extrapoliert, sind wir einige hundert Jahre damit beschäftigt, das PET zu evaluieren. Uns ist aufgestoßen, dass das prinzipiell kein gutes Verfahren ist, um ein Verfahren wie PET/CT zu bewerten. Eine analoge Situation hätte man zum Beispiel beim Kontrastmittel-CT. Auch da wird das Kontrastmittel nicht speziell für jede klinische Indikation zugelassen, weil es ein pathophysiologisches Prinzip ähnlich wie bei der FDG gibt. Das Vorgehen halten wir insgesamt und global gesehen für nicht praktikabel.

Ein zweiter Aspekt, der sicherlich wichtig ist, ist, dass wir in der spezialärztlichen Versorgung die PET/CT im Grunde mit einer ähnlichen Indikation verankert haben, was natürlich die Frage hervorgehoben hat, weshalb man die Patienten bei der Randomisierung einem Risiko aussetzt, das sie so nicht hätten. Normalerweise wird individuell bei den Patienten angeschaut – das ist der Inhalt der rechtfertigenden Indikation – : Profitiert der Patient tatsächlich oder profitiert er wahrscheinlich von einer solchen Untersuchung? Das ist nicht unbedingt an klinische Kollektive geknüpft, sondern das ist eine tatsächliche individuelle Situation. Deswegen schaut sich der Arzt den Patienten an, und es sind nicht computerisierte Systeme, die das tun. Das bedingt, dass man bei der Randomisierung tatsächlich ei-

nen Patientenschaden hat, weil man Patienten, denen man sonst diese Untersuchung zukommen lassen würde, weil sie wahrscheinlich einen Nutzen für ihn hat, diese nicht zukommen lässt. Das ist sicherlich problematisch, auch weil mit Strahlenanwendung verknüpft. Das heißt, wir exponieren die Patienten, wenn sie wissentlich falsch randomisiert werden. Das ist im Zusammenhang mit der Strahlenschutzgesetzgebung problematisch.

Ein dritter Aspekt. Wenn man die PET/CT mit der CT mit Kontrastmitteln vergleicht, wie sie üblicherweise angewendet wird – CT ohne Kontrastmittel ist für onkologische Diagnostik bei dieser Fragestellung nicht sinnvoll –, hat man den Gewinn beim FDG-PET/CT, da kein Kontrastmittel gegeben werden muss. Bei Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion oder – auch die gibt es – allergischen Reaktionen auf Kontrastmittel – könnte man dies sparen. Das heißt, es wäre ein echter Nutzen für den Patienten, wenn man sie mit FDG-PET behandelt. Obendrein ist die Strahlenexposition geringer als bei einer entsprechenden CT-Untersuchung. – Dies sind drei Punkte, die nicht dem allgemeinen Tenor entsprechen, aber aus Gründen des Strahlenschutzes anzumerken sind.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Sie haben Ihre eigene Rolle, Herr Burchert, insofern habe ich volles Verständnis dafür, dass Sie das aus diesem Blickwinkel sagen. Sie haben vorhin angedeutet, Sie beide sind einer Meinung. Kann ich daraus schließen, dass es keine gesonderte Wortmeldung von Ihnen gibt?

Herr Prof. Dr. Dresel (SSK): Nur eine kleine Ergänzung. Ich denke, das Wesentliche ist gesagt. Herr Burchert hatte gerade die Vergleichsmethode Computertomographie mit Kontrastmittel angesprochen, die nach einer solchen Studie, wie sie für das PET/CT mit einer solchen Fragestellung vorgesehen ist, nicht validiert ist, sodass wir dann die PET/CT mit einem Verfahren vergleichen würden, das nach diesen Kriterien nicht validiert worden ist. Auch da stellt sich für uns natürlich die Frage, ob das sinnvoll ist.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank dafür. – Ich darf dann zu den beiden Firmen kommen, zu der Philips GmbH und der Siemens AG.

Herr Bako (Philips): Aus Sicht eines Medizinprodukteherstellers werde ich jetzt weniger zu dem klinischen Teil und dem Inhalt dieser Studien sagen, sondern eher etwas zu den im Rahmen der geplanten Erprobungsstudien verbundenen Kosten und der vorgesehenen Kostenbeteiligung der Industrie. Wir hatten dazu vor ungefähr fünf oder sechs Wochen schon einmal ein Treffen hier, bei dem wir dazu Stellung genommen haben. Wir haben angesichts der ungeklärten Situation, in welcher Höhe die einzelnen Unternehmen Kosten zu tragen haben, Bedenken geäußert. Bei einem Studiendesign mit einer, wie wir gehört haben, unklaren Anzahl von Patienten und damit entsprechend verbundenen Kosten kann von wirtschaftlich betriebenen Industrieunternehmen eine definitive Zusage, sich an den Kosten zu beteiligen – oder, wenn es nicht genug Unternehmen sind, sie alleine zu tragen –, kaum gegeben werden. Wir möchten ganz konkret auf diese Bedenken hinsichtlich des gesamten Vorgehens im Rahmen der Erprobungsstudie hinweisen. Das ist der wichtigste Punkt, den ich als Industrievertreter benenne.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Der uns nicht ganz unbekannt ist. Sie haben uns bereits darauf hingewiesen, dass wir uns über diese Frage intensiv bereits im letzten Monat ausgetauscht haben. – Last, but not least Siemens.

Herr Franke (Siemens): Als Medizinproduktehersteller sehen wir natürlich den weltweiten Markt. Ein Produkt wie PET, PET/CT kann man wirtschaftlich nur herstellen und entwickeln, wenn man es welt-

weit verbreitet. Im Vergleich zu allen anderen Industrienationen, zu allen anderen Nachbarländern um Deutschland herum ist es so, dass die Indikation, über die wir gerade sprechen, seit langer Zeit Teil der Gesundheitsversorgung ist und aus unterschiedlichen Gründen Entscheidungen getroffen wurden, die PET/CT in die Diagnostik aufzunehmen und für jeden Patienten, nicht nur für Privatpatienten, zu erstatten. Da entsteht für uns als Gerätehersteller der Eindruck, PET ist in Deutschland nicht unbedingt gewollt. Dann müssen wir uns langfristig die Frage stellen: Sind dann die vielen Arbeitsplätze, die wir in Deutschland für Entwicklung und Fertigung halten, noch an der richtigen Stelle? Aus unserer Sicht, als Gerätehersteller, ist die Nuklearmedizin PET wissenschaftlich absolut vorne dran, absolut Champions League. Aus Sicht des Patienten ist Deutschland da leider Entwicklungsland. Wir sehen, ähnlich wie es meine Vorredner schon angesprochen haben, einige kritische Punkte in der jetzt diskutierten Studie. Zum einen betrifft dies die Wahl des Studienendpunkts. Dies würde uns auch zeitlich in einen extremen Verzug im internationalen Vergleich bringen. Auch angesichts der Kostensituation ist das für uns für einen Markt wie Deutschland alleine nicht realisierbar, vor allem wenn die Kosten wirklich nur durch die Gerätehersteller geteilt würden. Wir sehen da schon die Radiopharmahersteller, Zubehörhersteller und ähnliche Firmen mit im Boot.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dieser Einwand ist nicht gerade neu, den hören wir immer wieder, überhaupt keine Frage. Aber die Frage der Kostenbeteiligung bzw. der Trittbrettfahrer ist von uns, vom G-BA, nur sehr schwer lösbar. Das ist Ihnen auch bereits mitgeteilt worden. – Gibt es Ergänzungen?

Herr Dr. Meyer (Siemens): Ich würde gerne auf einen Punkt hinweisen, weil er eben akustisch vielleicht untergegangen war. Wir haben hier mit einer Technik zu tun, die auch Innovationszyklen unterworfen ist. Jetzt weiß ich nicht, ob die Fristigkeiten, die Sie erwähnt haben, tatsächlich realistisch sind. Aber wir müssen uns vor Augen halten, dass wir es bei diesen Geräten mit Hardware und umfangreicher Software zu tun haben. Es besteht die Furcht, dass in dem Moment, wo wir die gewollten positiven Effekte tatsächlich nachweisen können, gleich in welchem Studiendesign, dieses Verfahren und die darunterliegenden Produkte einfach nicht mehr zur Verfügung stehen, weil sie durch neue Verfahren und Produkte abgelöst sind. Wir müssen einfach den Lebenserfahrungswert im Kopf behalten, diese Produkte veralten schnell. Die Innovationszyklen bei Produkten dieser Art bewegen sich heute zwischen drei und fünf Jahren.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank dafür. – Ich frage insgesamt in der Runde: Möchte noch jemand das Wort ergreifen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich jetzt die Fragerunde eröffnen. Die KBV.

KBV: Ich möchte gleich zu Anfang der Firma Siemens energisch widersprechen. Deutschland ist aus Patientensicht kein Entwicklungsland. Es gibt wenig Länder, wo Patienten so gut behandelt werden wie in Deutschland, und es gibt wenig Länder, wo sich auch die Politik oder eine Institution wie der G-BA so viele Gedanken darum machen, wie Patienten gut versorgt werden. Das möchte ich hier eindeutig feststellen. Die Qualität macht sich nicht daran fest, dass neue Methoden automatisch eingeführt werden, nur weil die Industrie meint, dass das ein hochwertiges Produkt sei. Herr Ritz hat das sehr schön beschrieben: Es gibt noch ein Diagnostikum und noch ein Diagnostikum und noch ein Diagnostikum. Wir wollen wissen, ob der Patient davon profitiert. Der Patient steht hier im Mittelpunkt, nicht die wirtschaftlichen Interessen einzelner.

Ich war etwas überrascht, dass die Strahlenschutzkommission sich über Kontrastmittel Gedanken macht, nicht über Strahlenexposition. Wir reden hier über ein Kollektiv von Patienten, bei dem man nicht unbedingt Kontrastmittel einsetzen muss. Das sind Patienten mit einer längeren Karriere. Das

heißt, in der Regel gibt es von den Patienten Voraufnahmen. Ein ganz wichtiges Kriterium bei der Beurteilung, ob ein CT oder ein MRT malignomverdächtig ist, ist der Vergleich mit den Voraufnahmen. Wenn ich einen Rundherd in der Lunge habe oder einen Lymphknoten, der eine entsprechende Form und Größenveränderung hat, brauche ich häufig gar kein Kontrastmittel. In der Praxis sieht es so aus: Die Patienten werden im PET/CT untersucht, das CT beim PET/CT hat eine wesentlich schlechtere Güte als ein richtiges CT. Die Patienten werden dann häufig im Anschluss an ein PET/CT noch zu einem konventionellen CT geschickt, um das noch etwas genauer anzuschauen. Ich komme wieder auf das Argument: noch eine Methode, noch eine Methode. Wir wollen wissen: Profitiert der Patient davon? Das ist bisher noch nicht belegt, und darum sollen sich die Studien kümmern.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wo war jetzt die Frage?

KBV: Ich wollte von der Strahlenschutzkommission wissen, ob sie sich auch mit Strahlenschutzaspekten und nicht nur mit Kontrastmittelaspekten befasst hat.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dann, Herr Burchert, waren Sie direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Vielleicht ganz kurz. Was Sie gerade geschildert haben, ist Bad Clinical Practice. Das ist sicherlich nicht so, wie das ablaufen soll. Das Thema Strahlenschutz ist insofern betroffen, als Sie bei einer entsprechenden Untersuchung zur Metastasensuche – wir haben über den Kontext der Rezidivsituation geredet, nicht über die Primärdiagnostik oder über irgendetwas anderes – schon ein Kontrastmittel-CT machen werden, und die Strahlenexposition ist dort normalerweise deutlich höher, als wenn Sie ein FDG-PET mit einem Low-Dose-CT als Schwächungskorrektur machen. Es ist schon so, das ist das strahlungsärmere Verfahren.

Das Zweite: Sie können natürlich nicht hingehen und sagen, wir dürfen nichts über das Kontrastmittel sagen, weil das natürlich integraler Bestandteil der Röntgenuntersuchung ist. Ohne Kontrastmittel werden Sie bei einer Situation mit Lokalrezidiv nicht viel Spaß haben. Das bedeutet, dass Sie, wenn Sie ein FDG-PET machen, auf einen Ansatz von Kontrastmittel verzichten können. Insofern gehört das schon zur Problematik. Dass es im klinischen Alltag eine heterogene Handhabung gibt, darin will ich Ihnen gerne zustimmen. Aber das ist nicht das Problem der Zulassung eines Verfahrens, sondern das ist nachher die Anwendung in der Versorgung.

Der letzte Punkt, den ich noch erwähnen wollte, ist, was die Strahlenexposition angeht, die Aussage, dass in den PET/CT-Geräten nicht diagnostische CT enthalten sind. Das ist sicher falsch. Wir haben beispielsweise im unseren PET/CT ein 128-Zeilen-CT, mit dem wir nichtinvasive Koronarangiographien machen. Das ist bei weitem nicht so. Das war in der Vergangenheit einmal so, als es begann, dass man Zweizeiler hatte. Mittlerweile sind in den PET/CT eigentlich immer diagnostische CT enthalten. Man muss keine Abstriche machen. Wenn es in Einzelfällen zur Ergänzung nötig sein sollte, ein Full-Dose-CT zu machen, dann kann man das in der gleichen Sitzung sofort mitmachen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich habe gesehen, dass sich auf die Bemerkung der KBV noch Herr Folprecht und Herr Buck gemeldet haben. Dann haben Sie Gelegenheit, jetzt zu erwidern.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Es ist von meiner Seite nur ein Kommentar. Die Sequenz, die Sie dargestellt haben – alle Patienten bekommen erst ein PET/CT und hinterher ein CT – ist nicht das, was ich im Alltag beobachte. Im Gegenteil, die Patienten bekommen ein Spiral-CT, und wenn dann offene Fragen sind, wird weiter untersucht. Auch gibt es manchmal keine Voraufnahmen, weil der Patient zwischendrin Sonographien hatte, weil bestimmte Areale von den vorhergehenden Untersuchungen nicht abgedeckt waren oder weil zwischendrin Eingriffe stattgefunden haben, dass einem die Vorauf-

nahme nicht hilft, weil dort, wo man hinschaut, zwischenzeitlich operiert wurde. In diesen Situationen wurde ein PET/CT eingesetzt. Ich glaube, es entspricht auch von der Häufigkeit und dem Ablauf her nicht dem, was Sie dargestellt haben.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Buck.

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Mein Kommentar hat sich auf dasselbe bezogen. Wir machen etwa 80 Prozent diagnostische CT, und die sind absolut gleichwertig mit dem, was die Radiologen machen. Wir machen die PET/CT-Diagnostik auch gemeinsam mit den Kollegen der Radiologie und liefern wirklich in einer Untersuchung CT-Diagnostik und den PET-Befund.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dann habe ich als nächsten Fragesteller die DGK.

DKG: Herzlichen Dank für Ihre Beiträge, die sehr informativ waren. Wir sind an einem Punkt, wo wir uns überlegen, eine Studie zu machen, um einen Erkenntnisgewinn zu haben und schlussendlich eine Unsicherheit in der Medizin auszuschließen. Habe ich die Situation richtig verstanden: Ich habe einen Patienten vor mir, der ein oder zwei Lebermetastasen hat. Patienten, bei denen die Leber voller Metastasen ist, werden wohl nicht operiert. Es besteht eine Unsicherheit, ob es eine metastatische Ausbreitung an anderen Orten zusätzlich gibt, und ich möchte für mich herausfinden: Kann ich den noch mit kurativer Absicht operieren, oder kann ich das nicht?

Wir haben vorhin über die Alternativen gesprochen. Von Herrn Burchert habe ich erfahren, ein CT komplett mit Röntgenkontrastmittel wäre strahlenschutztechnisch nicht indiziert, weil es eine höhere Strahlenbelastung gäbe als durch ein PET/CT. Dann habe ich vorhin den Verweis auf Biopsien oder Probelaparotomien und auch die Möglichkeit der PET gehört. Wenn ich jetzt nur an mich selber denke: Sie würden mir als Alternative vorschlagen, wir schauen in den Bauch hinein, oder wir machen ein PET/CT, dann muss ich erst einmal fragen: Meines Erachtens sieht das PET/CT von der Testgüte her das, was es zeigen will, auf hohem Evidenzniveau belegt. Da brauchen wir nicht mehr darüber zu reden, ob ein PET tatsächlich ein Rezidiv an anderer Stelle zeigen kann. Das heißt, Sie hätten in Ihrem Baukasten, den Sie dem Patienten anbieten, entweder eine Leistung, die aus Strahlenschutzgründen nicht bevorzugt angeboten werden darf, weil sie eine höhere Strahlenbelastung hat, oder Sie hätten etwas operativ oder eine Punktion, die in gewisser Weise invasive Maßnahmen sind, die auch nicht ohne ein Risiko einhergehen, und Sie hätten das PET/CT, wobei mir jetzt die Informationen fehlen, ob es irgendwelche Hinweise gibt, dass PET/CT schädlich oder unwirksam ist. Da stellt sich mir jetzt die Frage: Haben Sie als Ärzte überhaupt die Wahl zwischen diesen Verfahren, auch wenn man an das Berufsrecht denkt, dass Sie einem Patienten erst einmal weniger invasive Verfahren anbieten müssen? Es ist ja eine Kaskade, Sie fangen nicht gleich mit der OP an. Haben Sie diese Alternative? Wie sieht das dann ethisch bei der Randomisierung aus? Da fehlt mir die Vorstellung, ob Sie noch eine Alternative haben, die sich mir im Augenblick nicht erschließt. Würden Sie sich als Experten selber für eine solche Studie randomisieren lassen? Das würde mich noch interessieren.

Eine andere Frage bezieht sich auf das vorhin angesprochene Nichtunterlegenheitsdesign der Studie. Wir stellen uns wieder die Patienten in der Rezidivsituation vor, die sich meiner Kenntnis nach auch aus medizinischer Sicht sehr unterschiedlich darstellen kann. Wir wollen jetzt schauen, ob das PET zu einer Lebensverlängerung führt. Wir haben sehr unterschiedliche Patienten, die einen haben vielleicht ein Rezidiv am Darm, irgendwo an der Nahtstelle, die nächsten haben Metastasen in den Knochen, ich weiß es nicht. Wie weit können Sie dann die Therapie überhaupt konstant halten, um bei dem, was Sie nachher in der Diagnostik sehen wollen, nicht Äpfel mit Birnen zu vergleichen, weil Sie ganz andere Therapien hatten? Sie bräuchten gleichförmige Patienten. Bei den tausend Patienten,

von denen Sie gesprochen haben, kann ja nicht einer Knochenmetastasen, ein anderer Lokalrezidiv oder was auch immer haben, oder verstehe ich das falsch?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ein Konvolut von Fragen.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich fühle mich einfach angesprochen, kurz zu antworten. Vielleicht zu Beginn: Es gibt wenig Studien, was die richtige Diagnostik vor einer Therapie ist, also welche wirklich durchgeführt werden muss. Das hängt an genau dem, was Sie gerade skizziert haben, dass es sehr schwierig ist und deswegen alle die Trauben, die niedrig hängen, auch die, die mittelhoch hängen, abgegrast sind und dies sehr komplex ist. Früher hat man Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, also mit einer Lymphomerkkrankung, für das Staging explorativ laparotomiert. Das hat man dann nicht mehr gemacht, als es das CT gab. Man wird trotzdem auch bei diesem brachialen Vergleich keinen echten Überlebensunterschied herausbekommen, obwohl jedem einleuchtend ist, dass das natürlich ein Gewinn für den Patienten selber ist. In der Situation, die wir jetzt haben, ist es so: Die Patienten, die wirklich eine oder zwei Lebermetastasen haben, sind nicht einmal die, die wir zum PET schicken würden, wenn wir das CT haben. Wir haben in der Regel vorher ein Spiral-CT auch mit Kontrastmittel. Vielmehr sind die Patienten, die wir dorthin schicken, die, bei denen der Eingriff komplexer ist und das Risiko höher ist und wir ausschließen wollen, dass sie dann noch häufiger ein Rezidiv bekommen.

Das Zweite: Auch wenn ich Patienten gerne zur Lebermetastasen Chirurgie schicke oder wir sie im Tumorboard gemeinsam beschließen, ist es so, dass wir wissen, dass wir wie bei vielen Tumorerkrankungen einen Großteil der Patienten nicht heilen, sondern dass 80 Prozent, manchmal 90 Prozent der Patienten ein Rezidiv bekommen. Gerade bei den Patienten, bei denen es schwierig ist, kommt das Rezidiv in aller Regel innerhalb der nächsten anderthalb Jahre. Trotzdem ist es so, dass, selbst wenn man sich die Serien anschaut, die nur Patienten genommen haben, die auf die Chemo angesprochen haben, die vorher isoliert Lebermetastasen hatten, dann die Patienten, die anschließend reseziert wurden, immer noch ein besseres Überleben haben als die, die es nicht hatten. Das macht die Entscheidung so schwierig. Deswegen hat sich auch die Indikation zur Resektion von Metastasen nicht nur der Leber in den letzten Jahren deutlich erweitert. Das ist auch ein gewünschter Effekt. Das macht es aber noch schwieriger, diese Situationen zu vergleichen: Wie wird das PET evaluiert?

Sie hätten jetzt zwei verschiedene Möglichkeiten. Sie könnten sagen: Vermeiden wir Laparotomien? Die Frage ist aber, ob das wirklich der Endpunkt ist, den wir haben wollen. Wenn wir explorative Laparotomien vermeiden wollen, ja. Wenn Sie dann verschiedene chirurgische Kliniken anschauen, so ist das Verhalten von Chirurgen in diesem Moment zum Teil anders. Kombinierte Endpunkte, so wie das in dem Papier als sekundärer Endpunkt vorgeschlagen war, sind in der Onkologie absolut ungewöhnlich, weil damit keiner etwas anfangen kann. Ich kenne fast keine Studie, die kombinierte Endpunkte als erste Kriterien hat. Vielmehr ist es in der Regel Überleben, progressionsfreies Überleben. Ich halte das für sehr schwierig. Von daher werden Sie durch PET beim Überleben keine Verbesserung erreichen. Sie haben nicht mehr Patienten, die hinterher reseziert werden, sondern Sie haben eher die Frage: Wen reseziere ich nicht, weil ich etwas zusätzlich finde? Eine Überlebensverbesserung wird deshalb nicht eintreten können, man wird nur Eingriffe vermeiden können. Das wird eine sehr komplexe Rechnung, weil Sie, wenn Sie es sauber wissenschaftlich machen wollen, nachher in Betracht ziehen müssen, ob Sie dem Patienten damit nicht potenziell auch schaden. Sonst kann man es nicht hochrangig publizieren. Für eine Studie, die man nicht hochrangig publizieren kann, lohnt es sich mit Sicherheit nicht, so viele Patienten einzuschließen.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Ich will das aus chirurgischer Sicht noch einmal kommentieren. Wenn ich Ihrem Gedankengang folgen würde, müsste man bei jedem Patienten bei einer Tumorerkrankung ein PET machen, um auszuschließen, dass er nicht doch etwas hat. Ganz wichtig ist, bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten ist es ganz klar: Das ist bei Lebermetastasen eine OP-Indikation, oder es ist keine OP-Indikation. Das sind wahrscheinlich weit über 90 Prozent. Dann gibt es eine kleine Gruppe, bei denen es nicht klar ist, bei denen ich extrahepatische Tumoren habe. Auch bei den extrahepatischen Tumoren ist wichtig: Die Raumforderung in der Lunge bedeutet nicht, dass der Tumor nicht kurativ angebar ist. Das heißt, ich kann auch den an der Lunge noch operieren. Wenn ich durch die PET/CT weiß, das ist eine Lungenmetastase, dann ist es so. Wenn ich durch das CT weiß, das ist eine Lungenmetastase, würde ich den auch thoraxchirurgisch angehen. Damit ist er immer noch in einer Kurativsituation. Es bleibt die Gruppe der Patienten, die nachher herauskommt, bei der wir tatsächlich eine unnötige Laparotomie oder Tumorresektion haben. Das ist aber eine ganz kleine Gruppe. Für die muss man natürlich ein PET/CT haben. Da bleibt, glaube ich, eine kleine Gruppe übrig, aber das ist nachher ein ganz kleines Fenster. Es macht die Studienlage so schwierig, überhaupt zu überlegen, ob wir jemanden in Studien einschließen und randomisieren können. Wir reden von einer relativ überschaubaren Patientenanzahl, die ich im klinischen Alltag erlebe.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kotzerke.

Herr Prof. Dr. Kotzerke (DKG): Ich möchte den Gedanken unterstreichen, dass das PET selber nicht zu einer Lebensverlängerung für die Patienten führt. Das PET ist ein Diagnostikum und kein Therapeutikum. So wie es eingesetzt wird, sorgt es für eine Stratifizierung, dass die Patienten selektioniert werden, die von einer bestimmten Maßnahme nicht profitieren würden, bzw. anders herum die Gruppe identifiziert, die von einer Operation oder intensivierten Strahlentherapie profitieren würden, und es deshalb auch gerechtfertigt ist, eine solche intensive Maßnahme einzusetzen. Das erste Missverständnis ist also: PET kann nicht das Leben verlängern, sondern das kann nur die Therapie.

Das zweite Missverständnis ist, dass die Anzahl der PET-Untersuchungen beliebig ausgedehnt, gesteigert werden könnte. Das ist einfach nicht der Fall. Während eine CT-Untersuchung mit einem modernen Spiral-CT im Bereich von Sekunden bis eine Minute dauert, dauert eine PET-Untersuchung derzeit immer noch in der Größenordnung von einer halben Stunde. Es gibt also einen ganz anderen Zeitbedarf. Das wird sich auch nicht beliebig abkürzen lassen. Deshalb haben wir nur eine begrenzte Verfügbarkeit und müssen diese Maßnahme den Patienten zur Verfügung stellen, die davon am ehesten profitieren würden. Deshalb gibt es interdisziplinäre Tumorboards und Patientenbehandlungspfade, wo Standardsituationen abgebildet sind und bei einigen wenigen Patienten, bei denen die Entscheidungssituation noch offen ist, dann die PET-Untersuchung zusätzlich eingesetzt wird.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (DGN): Es ist wirklich ganz wichtig, zu verstehen, dass es nur um einen Bruchteil der Patienten geht, Patienten, bei denen es wirklich Spitz auf Knopf steht, ob es in die kurative oder nichtkurative Richtung geht. Wir haben heute, im Jahr 2014, sehr gut informierte Patienten. Gerade die Patienten, bei denen es in die eine oder andere Richtung geht, sind oftmals sehr gut aufgeklärt, kennen manchmal die Studien fast besser als ich, mit der Konsequenz, dass es dann ganz schwierig ist, einem solchen Patienten erklären zu müssen, dass man bei ihm jetzt kein PET macht, wenn es sinnvoll sein kann. Das sind ganz wenig Patienten, das sind wirklich die Patienten, bei denen sich der Leberchirurg nicht hundertprozentig sicher ist, ob es noch Sinn macht, die multiplen Metastasen zu entfernen. Bei diesen Patienten ist es nicht nur eine Frage der Ethik, sondern wirklich eine Frage des täglichen Patientengesprächs, wie ich ihnen vermitteln soll, dann kein PET zu machen. Es sind, wie

gesagt, nur 10 Prozent, 15 Prozent, nur ein Bruchteil der Patienten. Unter anderem ist das PET/CT für die Patienten auch nicht so sexy, denn sie müssen sechs Stunden vorher nüchtern sein, müssen länger warten. Vom gesamten Ablauf her ist, das muss man ganz ehrlich sagen, das CT deutlich freundlicher.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Die Patientenvertretung.

PatV: Als Patientenvertretung sind wir selbstverständlich immer für Studien, für Erkenntnisgewinn. Aber wir haben es genauso gesehen wie Sie: Sind diese Fragestellungen – PET beim kolorektalen Karzinom – geeignet, einen Nutzen zu belegen? So wie ich es jetzt verstanden habe, werden unsere Bedenken genau bestätigt. Die Strahlenschutzkommission sagt, ein CT mit Kontrastmittel ist belastender, die DGHO sagt, dass die Rekrutierung sehr schwierig sein dürfte, dass es aufwendigere Methoden für Patienten gibt, Laparoskopien, die man vermeiden muss. Mir missfällt, wenn Sie sagen, es ist schwer, einen Patienten zur Teilnahme an einer Studie zu überzeugen, denn ich glaube, Sie dürfen das gar nicht, wenn Sie nicht selbst davon überzeugt sind, dass es richtig ist, zu randomisieren. Ich glaube fast, Sie sind alle der Meinung, dass man diese Erprobung so nicht mehr braucht, dass diese Fragen interessant sind, aber im Grunde schon beantwortet sind. Das deckt sich mit unseren Bedenken.

Wir sind auch der Ansicht, dass das in diesem Feld nicht erforderlich ist, dass wir nicht jahrelang warten können. Sie sagen, dann gibt es schon wieder neue Geräte und neue Software. Selbst der Chirurg sagt, dass in der Rezidivdiagnostik PET einen Stellenwert hat. Also: Alle, die hier sitzen, sind eigentlich geschlossen der Ansicht, wenn ich es richtig wiedergebe, dass diese Vorgehensweise nicht mehr angebracht ist.

Dann aber die entscheidende Frage: Gibt es aus der Kenntnis, die Sie haben, Therapieoptimierungsstudien oder irgendeinen Weg, den wir verantworten können, wie wir zu der Erkenntnis gelangen können, dass es belegt ist? Wir hatten schon die Idee, dass wir uns Therapieoptimierungsstudien anschauen, in den Tumorzentren nachfragen, ob es Daten gibt, die wir da benutzen können.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Das Letzte war eine Frage. Ich gebe sie frei. Das Erste war nur eine Bestätigung aus der Sicht der Patientenvertretung. Es war auch ein interessanter Erkenntniswert für die Patientenvertretung, aber keine Frage. Zu Ihrer Frage, Herr Burchert.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Es ist so, dass verschiedene Gesundheitssysteme unterschiedliche Wege gegangen sind, um die PET/CT in die allgemeine Versorgung einzuführen. Da ist ein Instrument natürlich auch eine Registerstudie. Das heißt, dass Untersuchungen, die tatsächlich erbracht werden, entsprechend wissenschaftlich dokumentiert werden und dann ausgewertet werden, um zu schauen, ob es vielleicht andere Aspekte gibt, die wir initial nicht überschaut haben, oder zum Beispiel keine Studien über diese Aspekte vorliegen. Für mich wäre das eine typische Situation mit dem Rezidiv, wenn man es in der spezialärztlichen Versorgung hat. Wenn Sie sagen würden, das müssen wir erst noch einmal testen, widersprechen Sie sich irgendwie selber. Man kann einfach sagen: In dieser besonderen Situation ist es ein gutes Instrument, eine Registerstudie zu erproben, weil man den Vorteil hat, dass die Methode unmittelbar verfügbar ist, aber gleichzeitig nicht die Kontrolle komplett aus der Hand gibt. Vielmehr kann man die Randbedingungen, die Qualitätsbedingungen sehr gut definieren, und man kann hinterher eine fundierte Beurteilung tatsächlich abgeben, ob Dinge richtig gelaufen sind oder sich tatsächlich im klinischen Alltag – der immer anders ist als eine künstliche, experimentelle Situation – ein entsprechender Nutzen gezeigt hat. Es gibt durchaus große Gesundheitsmärkte, die PET/CT mit Registerstudien eingeführt haben, um nicht zu viel Zeit zu verlieren.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Noch jemand, der auf die Patientenvertretung antworten möchte? – Sonst habe ich auf der Rednerliste die KBV.

KBV: Ich glaube, Herr Buck, Sie hatten vorhin gesagt, Indikation zum PET/CT wäre die Frage, ob zum Beispiel Mikrometastasen im Skelett vorliegen, die noch nicht so viel Knochenmasse zerstört haben, dass man es auch im CT oder Röntgenbild sieht. Ist die Kernspintomographie keine Alternative? Auch damit sehe ich die Metastasierung in der Wirbelsäule, und die Untersuchung der gesamten Wirbelsäule dauert heute zehn Minuten.

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Die Kernspintomographie ist eine sehr sensitive Methode, die aber im Vergleich zu PET einfach weniger spezifisch ist. Gerade im Knochenmark ist das der Fall. Wenn Sie mit FDG eine fokale Anreicherung im Knochenmark sehen, ist das eine Blickdiagnose. Da gibt es auch keine Differentialdiagnose. Das ist im MRT etwas ganz anderes. Es gibt viele Ursachen, zum Beispiel Knochenmarködeme, die fokale Befunde machen, die aber nicht mit einer Metastase gleichzusetzen sind. Wir erleben das im Alltag häufig. Ich habe eben von Ihrer Seite auch Kritik wahrgenommen. Wir sind eine offene Gesellschaft. Man kann in die Abteilung kommen, kann sehen, was wir jeden Tag machen. Wir in Würzburg machen am Tag 18 PET/CT. Da kann man wirklich schauen, was das für Patienten sind, welche Diagnosen wir liefern. Viele Diagnosen haben MRT schon im Vorfeld, wo wir mit PET/CT aber oft eine entscheidende Information liefern, gerade beim kolorektalen Karzinom. Das sind kleine Befunde. Im PET sehen wir eine Fokalläsion, im Femurkopf zum Beispiel oder in den Wirbelkörpern nahe der Bandscheiben, und haben einfach eine höhere Spezifität. Im MRT sehen Sie dann zwar diesen Befund, aber Sie können nicht beweisen, dass es eine Metastase ist. Schauen Sie sich typische MRT-Befunde bei Patienten mit kolorektalem Karzinom an, so werden zwar Herdbefunde beschrieben, aber es wird nicht gesagt, dass das eine Knochenmetastase ist. Aber das liefert das PET/CT.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Auch mir drängt sich wie der Patientenvertretung die Frage auf, was wir jetzt am Ende wissenschaftlich klären wollen. Sie haben vorhin gesagt, Diagnostik ist keine Therapie, ändert am Leben nichts. Das ist uns vollkommen klar. Wir hatten auch andere Studienendpunkte in unserem Entwurf als Mortalitätssenkung, weil uns vollkommen klar ist, wir reden über Diagnostik, und Diagnostik hat einen anderen Zweck als Therapie. Gleichwohl möchte ich darauf zurückkommen. Uns ist auch vollkommen klar, dass die meisten Fälle ohne PET/CT auskommen, weil Sie einfach aufgrund anderer diagnostischer Verfahren zu einer klaren Erkenntnis gelangen. Es ist auch eine diagnostische Kette, die Sie im Endeffekt abarbeiten und sich bei manchen Patienten am Ende ergibt: Wir haben eine Restunsicherheit, wir müssen noch einmal genauer hinschauen. – Es geht am Ende nur um diese Gruppe. Nur da kann sich eine wissenschaftliche Fragestellung ergeben. Da ist die Frage: Was erkläre ich, wenn ich das PET richtig verstehe, sehe ich dann mit PET/CT mehr, als ich mit herkömmlicher Diagnostik sehe? Ich erhalte einen Informationsgewinn. Der hat dann auf meine Therapieentscheidung unter Umständen einen Einfluss.

Es geht um eine extreme Patientengruppe. Sie haben vorhin gesagt, sie existiert fast nicht, einige sagten, wir kommen fast bei allen Patienten mit anderer Diagnostik aus. Jetzt habe ich eine ganz klitzekleine Gruppe, und die ist die, die in diese Erprobungsstudien hineinmüsste. Es geht nicht darum, alle Patienten mit Rezidiv in diese Studie einzuschließen, sondern es geht darum, die Gruppe, für die ich einen Erkenntnisgewinn brauche, in die Studie einzuschließen. Da frage ich mich – die Antwort steht noch aus –: Kann ich für diese Gruppe die Therapie so standardisieren, dass ich am Ende tat-

sächlich überhaupt eine Aussage bekomme, dass ich am Ende weiß, PET/CT macht in dieser Situation Sinn oder macht keinen Sinn?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich gebe die Frage weiter.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Wenn Sie das wirklich wollen, müssten Sie Ärzte bitten, sich vor aller anderen Diagnostik und als letztem Schritt dem PET/CT auf einen Entscheidungsbaum festzulegen: Was mache ich im Fall A, und was mache ich im Fall B? Die Situation ist insofern artifiziell – das ist das, was ich am Anfang versucht habe zu sagen –, als, wenn Sie im realen Leben die Option B, also PET/CT, wegnehmen würden, der Arzt sich vielleicht entscheiden würde, diesen unklaren Befund bei einem Teil der Patienten anders abzuklären. Für die Klarheit der Studie kommen Sie um diese konkrete Frage nicht herum. Deswegen bin ich mir nicht sicher, ob sich diese aufwendige Studie lohnt, denn Sie können sich vorstellen, was hinterher der Kritikpunkt der Studie sein wird. Ich würde es für höchst interessant halten, das PET/CT in eine allgemeine Fragestellung: Wie standardisieren wir besser Indikationen zur Metastasenreduktion? einzubinden und daraus ein größeres Projekt zu machen. Ich kann mir vorstellen, dass das eine tatsächlich wichtige Frage klären würde, an der mehr interessiert sind und die überhaupt nicht unkompliziert wäre. Die Konsequenz wäre, dass Patienten zwischen Operation und keiner Operation randomisiert werden müssten. Aber genau das ist die Frage auch beim PET. Diese Randomisationen sind natürlich sehr schwer, weil sich nicht jeder Patient randomisieren lassen wird. Auch damit grenzt man das ein. Aber das wäre eine Fragestellung, die in einer Studie wirklich zu klären wichtig wäre. Aber da ist das PET ein Baustein. Ich fürchte, in der Reinheit, in der sich das alle wünschen, wird man diese Frage nicht klären können und haben wir sie auch bei keiner anderen Diagnostik geklärt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Eine Nachfrage.

DKG: Eine direkte Nachfrage. Dann verstehe ich es aber richtig, dass das eine Therapiestudie wäre, es also um die Frage der Therapie und weniger um die Diagnostik ginge und Sie die Diagnostik einfach nur als Hilfsinstrument einbinden würden.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Der Vorschlag, den ich gemacht hätte, wäre eine Therapiestudie. Man kann sonst natürlich reine Diagnostikstudien machen, aber reine Diagnostikstudien gibt es bereits, und die reichen im Moment keinem. Reine Diagnostikstudien – was hat eine höhere Spezifität, intrahepatisch, extrahepatisch? –, gibt es zuhauf. Diese Frage ist, glaube ich, hinreichend geklärt. Die Frage, die nicht geklärt ist, ist: Benutze ich Methode A, um meine Wahrscheinlichkeit hoch genug zu machen, dass eine bestimmte Therapieentscheidung fällt, oder benutze ich Methode B, oder benutze ich keine der beiden und mache es einfach und verlasse mich auf meine Intuition? Das ist nicht befriedigend, aber es ist eine so komplexe Welt, in die man sich dort begibt, bei am Ende doch begrenzten Patientenzahlen. Es ist nicht so, dass in Europa nur 360 Patienten innerhalb von fünf Jahren an Lebermetastasen operiert worden sind. Aber die Kombination von Patienten, die sich zwischen Chemo oder nicht haben randomisieren lassen, und von Prüfszentren, die dazu bereit waren, das zu machen, und von Ärzten, die nachher im Gespräch dem Patienten die Fragestellung auch so vermitteln, dass man wirklich weiß, dass es eine unklare Fragestellung ist, ist doch sehr viel seltener, als es der Blick in die Epidemiologie erscheinen lässt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dann aber die letzte Nachfrage. Es stehen noch weitere auf der Rednerliste.

DKG: Die letzte Nachfrage. – Habe ich Sie recht verstanden – vom GBA sind zwei unterschiedliche Studien angedacht –, dass beide Studien sehr theoretisch sind und an der praktischen Welt etwas vorbeigehen?

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich halte die Studie zur Ausbreitungsdiagnostik für die Metastasenreduktion für sehr schwierig. Es ist auch nicht konkret formuliert. Die Endpunkte mit Überleben hatte ich versucht darzustellen. Der kombinierte Endpunkt ist nicht näher definiert, er wäre auch sehr unüblich. Eine Studie mit Endpunkt Laparotomie gibt es schon. Das könnte man sich überlegen, braucht aber diese zweite Konsequenz. Ich glaube, dass auch die drei Varianten, wie man die Studie durchführt, im Moment schwierig sind. – Aber ich weiß nicht, ob ich die ganze Zeit alleine reden soll.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dann habe ich den GKV-Spitzenverband als Fragesteller.

GKV-SV: Ich wollte darauf hinweisen, dass wir in den letzten Minuten der Diskussion an einen Punkt gekommen sind, wo es so aussieht, als ob das PET/CT anhand der guten chirurgischen Serien mit konventioneller Diagnostik, die 50 Prozent Überleben erzielt haben und bei denen bis jetzt niemand besser gewesen ist, sowieso nur für eine kleine Randgruppe zum Einsatz kommen kann, die eine unklare Situation hat, während der bei weitem überwiegende Teil auf der Basis bisheriger Diagnostik operiert werden kann. Dann sind wir in die Ecke gerutscht, dass wir gesagt haben, ja, aber es gibt doch Patienten, bei denen die Sache am Ende so unklar ist, und für manche Patienten braucht man doch ein PET/CT. Deshalb wollte ich an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die wesentlichen Studien, die wir diskutiert haben, Moulton & Co., selbstverständlich im Rahmen der PET-Diagnostik gerade jeden Patienten, der zur Leberresektion anstand, untersucht haben, und bei jedem Patienten, bei dem auch nicht der geringste Anschein irgendeines Verdachts war, herausbekommen wollten, ob es nach dem PET/CT so ist. Das heißt, der Claim ist ein völlig anderer, der ist derselbe, wie es beim Bronchialkarzinom in der Praxis ist, dass jeder Patient, der zur Resektion ansteht, heutzutage einer solchen Untersuchung zugeführt wird, nachdem der G-BA den Nutzen festgestellt hat. Genau derselbe Claim ist es hier auch. Es soll und wird am Ende dann jeder Patient untersucht werden. Das sollten wir weiter so diskutieren und so benennen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich hatte den GKV-Spitzenverband als Fragesteller aufgerufen.

GKV-SV: Die Frage ist, ob in diesem Kontext seitens derjenigen, die die Studie durchführen würden, das so verstanden wird, wie ich es gerade geschildert habe, dass es darum geht, jeden Patienten im Kontext einer solchen Studie und auch in der Realität einem PET zuzuführen, oder ob wir jetzt unser Paradigma wechseln müssen, dass wir nur bei einem ganz kleinen, abstrakt generell nicht zu definierenden Restkollektiv sind, was dann eine ganz andere Überlegung wäre.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Folprecht, wiederum.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Wir wissen, dass wir auch mit dem MRT der Leber die diagnostische Qualität, was die Detektion von Lebermetastasen betrifft, erhöhen. Trotzdem bekommt – ich kann jetzt nur für mich sprechen, ich denke, es ist überall so – nur ein kleiner Teil der Patienten tatsächlich das MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel, obwohl es theoretisch die bessere Untersuchung ist, einfach weil wir uns entscheiden: An dieser Stelle ist es nicht so wichtig, dass wir die letzte Sicherheit haben, der Patient wird ohnehin operiert. Ich glaube nicht, dass Sie vor dem Szenario Angst haben müssen, dass bei jedem Patienten, der ein metastasiertes Kolonkarzinom hat, als Allererstes ein PET/CT gemacht wird. Das wäre eine andere Geschichte. Ich persönlich glaube, dass es tatsächlich

in der Größenordnung ist, dass es bei jedem achten bis zehnten Patienten ungefähr einen echten Zugewinn bringt. Aber das ist meine Schätzung.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich die Patientenvertretung

PatV: Ich habe zur Kenntnis genommen, dass kombinierte Endpunkte ungewöhnlich sind. In Studien sind aber primäre Endpunkte festzulegen. Der primäre Endpunkt, den ich hier gehört habe, war Überleben. Es gibt aber weitere Endpunkte. Die Frage: Welche wissenschaftliche Grundlage gibt es, einen dieser Endpunkte auszuwählen, und zwar mit welcher Bewertung? Warum ist zum Beispiel nicht Lebensqualität der primäre Endpunkt?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich gebe diese Fragestellung jetzt zur Beantwortung, weiß aber nicht, ob ich die Tore verbreitern muss, um dem Ansturm der Antworten gerecht zu werden. – Wiederrum Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich fürchte, die Lebensqualität ist nicht das Naheliegendste. Das Naheliegendste wäre die Verhinderung von Laparotomien. Ich hatte schon gesagt, dass das ein anderer Punkt wäre. Ich denke, sonst könnte man über einen kombinierten Endpunkt „Verhinderung von Laparotomien oder frühes Rezidiv nach Resektion“ nachdenken. Das ist mit der Unsicherheit behaftet, dass wir wissen, dass offenbar auch bei Patienten, die nicht kurativ reseziert werden, sich das Überleben verbessert. Das macht es schwierig, diese zeitigen Endpunkte hier zu verwenden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich habe die Patientenvertretung mit einer weiteren Nachfrage.

PatV: „Naheliegend“ ist keine wissenschaftliche Begründung. Dann müssten Sie sich jetzt auch noch zur Morbidität auslassen. Auch da müssen Sie eine Begründung haben. Das heißt, vor Festlegung des Endpunkts muss eine Bewertung des Endpunkts stattfinden, und dafür muss es medizinwissenschaftliche Erkenntnisse geben. Welche sind das?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Noch einmal der Versuch einer Antwort. Zunächst Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Was ist die Alternative zwischen beiden? Die Variante eins wäre eine möglicherweise nutzlose Operation. Dann bräuchte ich unter Umständen die Lebensqualität nicht. Die zweite Frage ist: Womit ist die Lebensqualität höher, wenn ich mich mit der Operation oder der Chemotherapie randomisieren lasse? Das ist eine interessante Frage, insbesondere dann, wenn man davon ausgeht, dass bei einem Großteil der Patienten relativ frühes Rezidiv auftritt. Ich halte die Frage wirklich für interessant und glaube, die sollte auch evaluiert werden, allerdings nicht in dem engen Zusammenhang mit dem PET, sondern wenn, dann in dem größeren, den wir vorhin hatten.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Ritz.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Ich möchte etwas von Herrn Folprecht kommentieren. Die Verhinderung von Laparotomien halte ich nicht für einen so geeigneten Parameter. Laparotomien als Chirurg zur dämonisieren und zu sagen, sie muss ich verhindern, da weiß ich nicht, ob das ein guter Parameter ist. Ich würde eher denken, die Lebensqualität ist der Parameter. Man kann durchaus durch eine Laparotomie eine bessere Lebensqualität erzielen, aber es gibt natürlich auch Patienten, bei denen nach der Laparotomie ein zusätzlicher Tumor gefunden wurde, den wir entfernen konnten. Ich glaube, das ist ein Parameter, den ich als Chirurg naturgemäß weniger begrüße, eher die Lebensqualität als objektiver Parameter.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich nehme immer wieder die Ärzte als monolithischen Block war.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Wir handeln alle im Interesse des Patienten.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich meinte natürlich die explorativen Laparotomien, nicht die, bei denen reseziert wird.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich habe jetzt die KBV.

KBV: Meine zugegebenermaßen etwas provokante Frage schließt an das an, was eben vom GKV-Spitzenverband vorgetragen wurde. Für 8 bis 10 Prozent der Kranken in Deutschland wird die PET/CT vergütet. Nach dem, was ich von den privatversicherten Patienten höre, werden sie auch regelmäßig PET/CT-Untersuchungen zugeführt. Das läuft schon seit ein paar Jahren so. Meine provokante Frage: Haben Sie irgendwelche Erkenntnisse, dass die Heilungsraten oder Überlebensraten von Privatversicherten, die regelmäßig heute schon durch das PET/CT gezogen werden, größer sind als von gesetzlich Krankenversicherten?

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Dazu gibt es keine Daten. Da ist nichts publiziert. Das kann ich Ihnen ganz klar sagen.

KBV: Also ist das Ganze auch nicht so offensichtlich, dass da große Vorteile bestehen?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Es gibt eine Korrelation zwischen sozialem Status und Überlebenswahrscheinlichkeit. Ich würde es deswegen für methodisch nicht korrekt halten, den Vergleich so zu machen. Von daher wäre das PET/CT möglicherweise etabliert.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die Frage war trotzdem spannend. – Herr Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (DGN): Der Vergleich, der von Ihnen vorgeschlagen ist, würde nur funktionieren, wenn die Patienten, die allgemein versichert sind, kein PET bekommen. Sie kommen ja PET, es ist nur nicht bezahlt. Das ist ein Unterschied.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Gott sei Dank ist der G-BA nicht für Vergütungsfragen zuständig. Ich bin täglich dankbar dafür, dass das so ist. – Der GKV-Spitzenverband.

GKV-SV: An Herrn Ritz und insbesondere an Herrn Folprecht – ich will niemanden ausschließen – die Frage zu den Endpunkten. Wir streben an, dass wir zeigen können, dass PET eine Verbesserung ist. Das heißt, wir können es uns im Grunde nicht leisten, dass wir keine Endpunkte benennen, die wirklich besser sind. Ich verstehe das Argument natürlich, dass – insofern ist es, glaube ich, ein Missverständnis – eine Mortalitätsverbesserung bei einer solchen Anwendung primär nicht unbedingt zu erwarten ist. Die Therapiede Eskalation, die man anstrebt, war in diesem Fall ein typischer Claim, glaube ich, für die PET-Anwender. Auch die kann man natürlich bemessen. Ich wollte dazu konkret nachfragen. Die Publikation von Moulton zeigt auf, dass bei den wenigen Veränderungen, die überhaupt aufgrund von PET stattgefunden haben, viele intensivere Chirurgie, erweiterte Chirurgie gewesen sind. Nur bei einigen führte es zum Weglassen. Insofern kann ich verstehen, dass man ein Problem darin sieht, was der Endpunkt sein kann. Meine Frage bezieht sich auf das Auslassen von Opera-

tionen. Wie wollen Sie feststellen, dass eine Laparotomie, ein Eingriff, unnötig war, wenn Sie diese großen Probleme, die ich absolut nachvollziehen kann, haben, festzustellen, was überhaupt eine nötige ist? Die PET wird anerkanntermaßen gemacht, ob in 10 Prozent, bei 100 Prozent, in Einzelfällen oder ganz oft. Ich hoffe, es gibt da eine klare Vorstellung vom Sinn und Zweck und Nutzen für die Patientinnen und Patienten. Vielleicht können wir noch einmal versuchen zu klären, worin diese Vorstellung besteht und worin sie sich konkretisieren lässt, dass wir die Outcomes tatsächlich vernünftig gestalten können.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Ritz.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Wir kommen zur explorativen Laparotomie. Die explorative Laparotomie soll eigentlich ein Zusatzdiagnostikum sein. Ich erkenne, ob der Tumor resektabel ist oder nicht, sei es lokal oder weiter ausmetastasiert, als er ursprünglich erscheint. Da kann ich unter Umständen durch eine zusätzliche Diagnostik PET/CT von vornherein erkennen, dass er irresektabel ist. Diese Gruppe fällt also heraus. Es bleibt immer noch eine Gruppe von Tumoren, die exploriert werden müssen, weil sie mir nach dem PET/CT als lokal resektabel erscheinen und dann einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Auch da wird es welche geben, die sich intraoperativ als irresektabel darstellen, weil sie vielleicht doch eine Aussaat im Peritoneum haben, weil sie eine Gefäßinfiltration haben oder Ähnliches. Das heißt, die Gruppe der Patienten mit Tumoren, die resektabel wären, würde kleiner, und die Zahl der unnötigen explorativen Laparotomien würde kleiner.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich habe dem wenig hinzuzufügen. Was Sie finden können, ist, dass Sie einen Teil der Laparotomien, bei denen sich intraoperativ zusätzliche Befunde ergeben, die im CT nicht bekannt waren oder die unsicher waren, vermeiden können. Ich glaube, das ist das, was am naheliegendsten ist. Es ist trotzdem ein schwieriger Endpunkt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die DKG.

DKG: Wir sprechen immer über Vermeidung und Nichtvermeidung. Wie weit ist das PET/CT für Sie als Chirurg eine wichtige Information für ihren konkreten Eingriff am einzelnen Patienten?

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Es ist dann ein wichtiger Punkt, wenn ich einen unklaren Befund habe, den ich vorher als metastasen- oder tumorverdächtig identifizieren kann, und das unter Umständen prognostisch relevant wird, das heißt, wenn ich sehe, hier ist eine Knochenmetastase, das heißt, ich gehe von einer systemischen Erkrankung aus, hier ist eine Lungenmetastase, die ich nicht reseziieren kann. Das würde mir dann „helfen“ – mir, dem Patienten leider nicht –, wenn ich sehe, dieser Patient ist nicht mehr kurativ angebar. Ich brauche das PET/CT nicht, um zu sehen, dass es kurativ angebar ist. Dann wird chirurgisch versucht, R0 zu reseziieren. Aber wenn ich Knochenmetastasen, Peritonealmetastasen sehe, dann weiß ich, ich bin in einer Situation, wo er aus der Kuration herausrutscht

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt den GKV-Spitzenverband.

GKV-SV: Eine Frage in Ergänzung dazu, verbunden mit einem Hinweis. Der G-BA hat sich die Indikation gerade für die Ausbreitungsdiagnostik nicht einfach am grünen Tisch ausgedacht, sondern wir haben uns durchaus bemüht, das gemeinsam im Dialog mit anderen Experten auf diesem Gebiet zu identifizieren, und sind dann auf diese Frage gekommen. Das hat sich hier jetzt nicht in der gleichen

Weise reproduziert. Habe ich es richtig verstanden, dass es im Bereich des Umfangs und der Ausdehnung der Art der Metastasen Chirurgie – es wurde gesagt, es geht um die Standardisierung der Metastasen Chirurgie – noch offene Fragen in Bezug auf die Rolle und die Bedeutung der Anwendung des PET gibt? Ich hatte es so verstanden, dass es das noch gibt. Können Sie das bestätigen, oder habe ich es falsch verstanden?

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Da bin ich gefragt, nehme ich an. – Ja, die gibt es. Das ist genau die Gruppe von Patienten, bei denen mir das PET hilft, einen Patienten hinsichtlich der potentiellen kurativen oder nicht mehr kurativen Resektion klarer zu identifizieren, ihn also praktisch von der kurativen Resektion auszuschließen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Eine Nachfrage.

GKV-SV: Das verstehe ich dann so: Da wäre Ihnen dann schon geholfen, wenn Sie sicherer sein könnten, mit welcher Aussage des PET Sie welche Konsequenzen ziehen müssen?

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Das PET hilft mir in zweierlei Hinsicht. Das eine ist, dass ich eine Metastasen- oder Tumorsituation habe, die es nicht mehr kurativ macht. Zum anderen hilft es mir bei den unklaren Befunden beim Rektum, wo ich sage: Das ist ein Rezidiv, das ist keine Narbe, und dort muss man herangehen. Diese zwei Punkte gibt es für die chirurgische Vorgehensweise.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich möchte kurz darauf hinweisen, dass die Entscheidung zur Metastasenresektion weniger standardisiert ist, als es vielleicht erscheint. In einer Studie hatten wir Leberchirurgen aus verschiedenen Zentren eingeladen, ihnen zeitgleich die identischen CT-Bilder gezeigt, und die Reaktion, ob man die Metastasen reseziieren würde oder nicht, war nicht völlig identisch. Das wird dadurch noch schwieriger, dass bei bestimmten Patienten, gerade wenn eine höhere Anzahl von Metastasen da sind, die Wahrscheinlichkeit, dass ein Rezidiv auftritt, anschließend höher ist und auch dies in die Entscheidung des Chirurgen einfließt, nicht nur rein das Technische oder dass etwas auf einer Checkliste abgehakt werden kann. Wenn Sie als Qualitätsparameter die Anzahl der durchgeführten Resektionen oder R0-Resektionen nehmen, haben Sie keinen richtigen Goldstandard als Vergleich.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich habe jetzt keine Fragestellerinnen und Fragesteller mehr auf der Rednerliste. – Dann würde ich diesen Teil gerne abschließen.

Schluss der Anhörung: 12.25 Uhr

Wortprotokoll



**einer Anhörung zu Beschlussentwürfen des
Gemeinsamen Bundesausschusses über Änderungen der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung und
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie
über eine Erstfassung der Richtlinie zur Erprobung:
PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom
– Rezidiverkennung**

Vom 25. September 2014

Vorsitzender: Herr Dr. Deisler
Ort: Geschäftsstelle des G-BA
Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Angemeldete Teilnehmer für die **Strahlenschutzkommission (SSK)**:

Herr Prof. Dr. Burchert
Herr Prof. Dr. Dresel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare**:

Herr Bako

Angemeldete Teilnehmer für die **Siemens AG, Healthcare Sector**:

Herr Franke
Herr Dr. Meyer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)**:

Herr Prof. Dr. Ritz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Dr. Folprecht

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Buck
Herr PD Dr. Herrmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)**:

Herr Prof. Dr. Kotzerke

Beginn der Anhörung: 12.25 Uhr

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wir kommen zur zweiten Anhörung: PET in der Rezidiverkennung. Meine Vorbemerkungen aus der soeben beendeten Anhörung zum Einsatz des PET in der Ausbreitungsdiagnostik gelten auch hier. Der Kreis der Anwesenden hat sich nicht verändert. Nun hat sich die Rezidiverkennung immer wieder zumindest in den Antworten von Ihnen zur Ausbreitungsdiagnostik widerspiegelt. Von daher weiß ich nicht, ob wir jetzt das gleiche Verfahren noch einmal aufrufen sollten. Ich werde anhand der Rednerliste zur Ausbreitungsdiagnostik abfragen, ob Sie zu Punkt zwei weitere Ausführungen machen wollen. Wer sich als erster vorgewagt hat, war Herr Folprecht. Insofern frage ich Sie als Allerersten, ob Sie zu Punkt zwei, der Rezidiverkennung, weitere Ausführungen machen möchten. – Gerne, gar keine Frage.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ich halte die Frage, ob ein Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms vorliegt, für eine abgrenzbare Fragestellung. Die Frage: Soll bei jedem CEA-Einstieg ein PET/CT durchgeführt werden?, würde voraussetzen, dass vorher ein normales CT durchgeführt wurde. Wir kommen dann wieder in eine sehr kleine Patientengruppe hinein. Die Frage des präsakralen Rezidivs, dass also sehr häufig nach Resektion eine Narbenplatte vorhanden ist, halte ich persönlich für nahezu geklärt. Ich weiß nicht, ob es sinnvoll wäre, dort noch einmal eine Randomisation durchzuführen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Der zweite in der ersten Fragerunde war die Deutsche Krebsgesellschaft, und sie soll es auch bleiben. Herr Kotzerke.

Herr Prof. Dr. Kotzerke (DKG): Danke schön. – Wir kennen eine ganz ähnliche Situation bei dem Karzinom unbekanntes Ursprungs, wo auch ein Haufen Vordiagnostik durchgeführt wurde, also wenn sich zum Beispiel eine Lymphknotenmetastase am Hals gefunden hat, der Primarius aber nicht gefunden werden konnte und dementsprechend auch keine kausale Therapie im Sinne einer Resektion oder Bestrahlung durchgeführt werden kann. Mit einer Tumormarkererhöhung ist die Situation sehr ähnlich. Man hat den Hinweis darauf, dass im Körper ein onkologisches Geschehen im Gange ist, kennt aber nur nicht die Lokalisation. Auch da ist es so, dass das PET nicht als Erstmaßnahme durchgeführt werden würde, sondern es läuft die Standarddiagnostik ab. Wenn die Standarddiagnostik zu keiner Klärung geführt hat, dann sehe ich anschließend eine Indikation für eine höherwertige Diagnostik, das Ganze immer unter dem Gesichtspunkt, die Patienten zu identifizieren, die in einen kurativen Therapiearm könnten, oder die zu identifizieren, die, weil sie palliativ sind, von intensiven Maßnahmen nicht mehr profitieren würden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Der Nächste war die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, wobei ich freistelle, ob sich einer oder zwei zu Wort melden.

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Da kann ich kurz gerne kommentieren. Ich würde mich Herrn Folprecht anschließen wollen. Auch ich sehe diese Frage als geklärt an. Es geht oft nicht nur darum, zu sagen, ob ein Lokalrezidiv da ist oder nicht. Ich will dann zugleich wissen, ob noch weitere Metastasen da sind. Wir haben eine Ganzkörperdiagnostik und können innerhalb von zwei Stunden sicher eine Aussage treffen: Lokalrezidiv, ja/nein, und: Sind noch weitere Metastasen da? Das ist schon alles, was ich kommentieren wollte.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Ritz.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Wir haben im Prinzip alles schon gesagt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Das ist aber nicht das Kriterium.

Prof. Dr. Ritz (DGAV): „Alles schon gesagt, nur nicht von mir.“ – Das Lokalrezidiv ist sicher einer der Punkte, bei dem das PET/CT eine gute Rolle spielt, um dem Chirurgen zu helfen, die Narbe vom Rezidiv zu unterscheiden und dann die Therapieweiche zu stellen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich frage die Strahlenschutzkommission.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Vonseiten der Strahlenschutzkommission sind diese beiden Studien identisch, weil auch die Verfahren identisch sind. Wir würden dazu nichts weiter kommentieren.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die beiden Medizinproduktehersteller?

Herr Bako (Philips): Ich schließe mich dem an, was Herr Burchardt gesagt hat.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Meyer.

Herr Dr. Meyer (Siemens): Auch wir haben keine weiteren Anmerkungen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wunderbar. – Dann darf ich die Fragerunde eröffnen. Gibt es Fragen an die Herren? – DKG.

DKG: Ich wollte nur einmal nachfragen. Ich habe Sie unisono gleich verstanden, wir brauchen da keine weitere Studie, weil die Fragestellung geklärt ist, das Rezidiv oder die Metastasen werden mit der PET erkannt, und vorher wussten Sie nicht, ob sie vorliegen oder nicht, insofern erübrigt sich, da überhaupt eine Studie zu machen? Ihr therapeutisches Eingreifen – so habe ich Sie verstanden, Professor Ritz – wird dadurch auch beeinflusst, was Sie dann machen. Insofern besteht da keine Frage mehr?

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Vielleicht direkt dazu. Ja. Das ist, was die therapeutische Wahl angeht, richtig. Natürlich besteht immer noch die Frage – sie ist aber schwierig zu beantworten –: Führt es tatsächlich zu einer Lebenszeitverlängerung?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Drängt es noch jemanden, die Frage der DKG zu bestätigen? – Das ist nicht der Fall. Wir gehen zur KBV über.

KBV: Ich habe eine Frage, die sich aus den Ausführungen von Herrn Kotzerke ergeben hat. Hat beim CUP-Syndrom die PET/CT dazu beigetragen, mehr Fälle von unknown zu known zu schieben, oder ist es nach wie vor so, dass man den Primarius doch nicht findet?

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Wenn ich das kurz kommentieren darf. Dafür gibt es klare Zahlen. Je nachdem, wo der Primärtumor lokalisiert ist, kann man sagen: Wenn wirklich das diagnostische Instrumentarium komplett ausgeschöpft ist, dann liefert PET/CT in 15 bis 20 Prozent klar die Primärtumorlokalisation. Es ist auch nicht perfekt, aber es ist, denke ich, wenn man den Ganzkörperaspekt sieht, das beste Verfahren, das man einsetzen kann. Damit klärt man auch viele Fragestellungen der Neurologie, wenn paraneoplastische Symptome vorliegen und man PET dann wirklich zur Lokalisationsdiagnostik nutzt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die Patientenvertretung.

PatV: Mich bewegt die Weichenstellung zwischen kurativ und palliativ. Diese Entscheidung muss durchaus getroffen werden, und dazu brauchen Sie Diagnostik. Liefern genau an dieser Weichenstellung die Nicht-PET/CT-Diagnostiken Ihnen bessere Erkenntnisse als PET/CT?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Ritz.

Herr Prof. Dr. Ritz (DGAV): Besser? Ich würde sagen, in häufigen Fällen ausreichend. So ist, glaube ich, die Antwort. Wenn ich in einer konventionellen Diagnostik, Schnittbilddiagnostik, die nicht kurative Situation erkennen kann, dann ist das ausreichend, dann brauche ich das PET/CT natürlich nicht mehr.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Aber die Situation, über die wir gerade reden, ist, wenn ich es richtig verstanden habe: Wir haben den Verdacht auf ein Lokalrezidiv im Becken mit einem CEA-Anstieg. Jetzt besteht folgende Frage: Ist das Narbe, das heißt, brauchen wir keine Behandlung, oder ist das ein Rezidiv? Ich gehe davon aus, dass vorher ein CT gelaufen ist, dass nicht offensichtlich im Rest des Körpers Metastasen sind. Das heißt, die Frage ist hier: Wenn das schon so groß ist, dass es überall hineingewachsen ist, dann weiß ich, dass es ein Rezidiv ist, und dann brauche ich auch kein PET/CT. Die Frage ist hier regelmäßig: Kann ich hier eine kurative Operation durchführen, oder – das wäre die Alternative – mache ich eine Verlaufskontrolle? Das ist etwas, das man einberechnen muss. Das wird dadurch nicht automatisch – ich sage jetzt – „billiger“, sondern die Alternative ist, wir bestellen den Patienten nachher in regelmäßigen Abständen immer wieder ein. Wir könnten das natürlich manchmal vermeiden, wenn wir wüssten, wie die Vorbildgebung ist. Aber ich habe vorhin gesagt, die ist nicht immer da. Von daher ist es an dieser Stelle nicht ganz die Frage zwischen kurativ und palliativ.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Herrmann.

Herr Dr. Herrmann (DGN): Ganz wichtig bei dieser Fragestellung ist: Wenn der Tumormarker erhöht ist, der kontrolliert wird, dann ist der Patient meistens unsicher. Ich weiß, jetzt passiert irgendetwas bei mir. Der Patient bekommt natürlich nicht als Erstes ein PET/CT. Auch kein vernünftiger Nuklearmediziner würde das durchführen. Vielmehr gibt es verschiedene Algorithmen, die abgearbeitet werden – das weiß Herr Folprecht besser –, ob erst eine Koloskopie, Ultraschall. Aber wenn das alles abgearbeitet ist und das CEA erhöht ist, ist die Frage: Mache ich ein PET/CT, oder mache ich kein PET/CT? Ein Patient, er hat sich gut informiert, er weiß, er hat einen Tumormarker, ist zwar sensitiv nicht spezifisch, und er will einfach wissen: Habe ich Tumor, und wenn, wo habe ich den Tumor? Für das PET/CT sind da die Daten recht eindeutig. Wenn es schon ein CT gab und es schon eine Koloskopie gab, dann ist die PET/CT das Verfahren der Wahl, um zu helfen, vor allem auch um in einer Untersuchung zu einem Zeitpunkt zu schauen, ob wir irgendwo im Körper detektieren können, wo der erhöhte CEA-Marker herkommt. Aber auch da würde ich nie einem Patienten mit hundert Prozent sagen, der zum PET/CT kommt: Du hast Tumor, und dort hast du Tumor. – Vielmehr haben auch wir natürlich eine Quote von, was weiß ich, 40 Prozent, 30 Prozent. Wahrscheinlich würde es bei großen Zahlen ähnlich wie beim CUP-Syndrom werden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die DKG.

DKG: Wir haben Testgütestudien usw., auch zur PET, wissen auch, wie Sensitivität und Spezifität usw. sind. Was hier in der Erprobung gefordert wird, ist, mit der Diagnostik zu schauen, was am Ende

beim Patienten herauskommt. International gibt es diese Studien kaum. Wir haben eine diagnostische Kette. Wir kommen immer an einen Punkt, wo wir noch unsicher sind, also kommt das nächste diagnostische Verfahren. Wenn dann immer noch Unsicherheit besteht, kommt das nächste usw. Würde Sie als Experten es überhaupt interessieren, jetzt für jedes diagnostische Verfahren zu wissen, ob am Ende immer etwas für den Patienten lebensverlängernd herauskommt, oder ist die Denke nicht eher ganz anders, zu sagen, wir machen Diagnostik, und es hilft, die Therapieverfahren zu spezifizieren, die Therapie immer weiter zu optimieren? Je mehr diagnostische Informationen ich in einer Situation habe, in der ich noch therapeutische Optionen habe, ist es für mich eher selbstverständlich, die Diagnostik einzusetzen. Ist es überhaupt internationaler Standard und internationale Fragestellung, diese Art von Studien, wie sie jetzt angedacht ist, mehr verfügbar zu haben?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Es ist immer interessant, eine Unmenge an Wissen zu haben. Wenn Sie fragen, was international ist, so erlebe ich von meinen Kollegen, dass die Situation in Deutschland mit einem gewissen Kopfschütteln betrachtet wird. Ich erlebe den gleichen Eifer der Diskussion, wenn ich mit englischen Kollegen über das MRT der Leber spreche, das dort nicht erstattet ist. Aber ich fürchte, der Aufwand, diese Frage zu klären – das ist das, was ich vorhin versucht habe deutlich zu machen –, ist so groß, dass es nicht im Verhältnis zu dem Nutzen steht. Was Sie eher fordern müssen, ist, dass tatsächlich ein Entscheidungsbaum da ist. Also nicht: Wir machen das einfach, sondern dass denen, die auch die Therapie machen – dafür ist zum Beispiel das Tumorboard da – vorher gesagt wird: Wenn jetzt Befund A oder B herauskommt, mache ich dieses oder jenes. Das würde, glaube ich, eine viel größere Zielsicherheit in der Diagnostik befördern, als wenn jetzt von jemandem in gutem Willen alles Mögliche angemeldet ist.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die KBV.

KBV: Ich habe den Eindruck, dass wir die eigentliche Frage, um derentwillen wir heute zusammengekommen sind, etwas aus dem Auge verloren haben. Wir reden im Grunde nur noch über das, was gemacht wird, warum das gemacht wird, wie gut das ist und, und, und. Im Raum steht die Frage: Hat der Patient etwas davon? Das halte ich nach wie vor für eine sehr wichtige Frage. Herr Buck, Sie haben vorhin leicht depressiv gesagt, es gibt ganz wenige Studien, die mir sagen, was richtig und wichtig ist. Richtig, deswegen sitzen wir hier. Finden Sie es nicht schön, wenn man eine Studie hätte, die mir sagt, von dieser Methode profitiert der Patient?

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Prinzipiell ja. Ich würde, was Herr Herrmann schon gesagt hat, noch ergänzen. Wir sind Wissenschaftler. Wenn die Studie kommt, werden wir sie sehr gerne unterstützen. Ich habe selber, muss ich sagen, die Idee gehabt, gerade beim CEA-Anstieg eine PET-Studie zu machen. Ich wollte es europäisch im Rahmen eines EU-Programms machen. Wir sind sehr gut mit Kollegen in Holland, Frankreich, Italien und Spanien vernetzt, die wir gut kennen, mit denen wir diese Studie machen wollten, die aber sofort abgelehnt haben und gesagt haben, im europäischen Raum ist es nicht machbar. Warum? Weil in Europa PET bei diesen beiden Fragestellungen regelhaft zum Einsatz kommt. Die Aussage der Kollegen war unisono, wir drehen das Rad nicht mehr zurück, PET/CT ist bei uns Standard, wir machen keine randomisierte Studie. Deswegen gab es diese EU-Studie nicht.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Kotzerke.

Herr Prof. Dr. Kotzerke (DKG): Auch ich würde dies gerne kommentieren. Aus Sicht der Krebsgesellschaft: Wenn eine Studie zu dieser speziellen Frage durchgeführt wird, dann wird diese Technologie nicht flächendeckend allen Patienten in dieser Situation angeboten werden können. Das ist ja die Verknüpfung. Solange die Studie durchgeführt wird, steht dieses Diagnostikum allen anderen, die sich auch nicht randomisieren lassen und die nicht in diese Studie eingeschlossen werden, so nicht zur Verfügung. Die Krebsgesellschaft lehnt die Durchführung dieser Studie ab, weil es einen großen Teil von Tumorpatienten benachteiligt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Hermann.

Herr Dr. Herrmann (DGN): Die Kernfrage war, ob ich es spannend finde oder nicht. Ich kann Ihnen sagen, ich finde es sehr spannend – aus wissenschaftlicher Sicht. Aber Sie haben ganz am Anfang gesagt – das finde ich das Elementare –, es geht uns um den Patienten. Wenn es um den Patienten geht, dann sollte nicht wichtig sein, was ich wissenschaftlich spannend finde, sondern was für den Patienten gut ist. Für den Patienten ist es vielleicht nicht gut, ihn da zu randomisieren.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Der GKV-Spitzenverband.

GKV-SV: Vielleicht etwas weniger generalistisch – ich bin noch bei der zweiten Fragestellung –: Gibt es Studien zum Thema Diagnostik und Auswirkung der Diagnostik auf patientenrelevante Endpunkte, Überleben, Rezidivaufreten, erneutes Rezidiv usw.? Die gibt es durchaus, auch in Bezug auf Nachsorge. Die Bewertung ist kürzlich publiziert und recht differenziert. Es war eine große Studie in Großbritannien, FACS Trial, wo verschiedene Formen der Nachsorge beim kolorektalen Karzinom verglichen wurden. Man hat im Grunde gefunden, dass das CT in bestimmtem Rhythmus der Nachsorge, also algorithmisiert, einer häufigeren CEA-Bestimmung gleichwertig ist. Was bei der Studie irritiert hat, war, dass zumindest numerisch, also nicht signifikant – da reichte auch die Power nicht aus, das gebe ich zu –, die Mortalität bei den Patienten schlechter war, die intensivere Nachsorge hatten. Das mag Zufall gewesen sein. Aber es hat die Ergebnisse eines älteren Cochrane Reviews infrage gestellt, die in einer Metaanalyse gezeigt haben, dass Mortalitätsvorteile für eine strukturierte Nachsorge da sind. Im Übrigen wird die PET/CT in der Nachsorge in der S3-Leitlinie sehr kritisch gesehen.

Vor diesem Hintergrund noch einmal die Frage: Wie können Sie sicher sein, dass die PET/CT da sicherlich ein sinnvolles Instrumentarium ist, wenn die Nachsorge insgesamt auf dem Prüfstand steht und die Rolle der PET – das gebe ich zu – da noch relativ unsicher ist? Wie können wir die Rolle der PET denn besser versichern, wo die Frage aus unserer Sicht noch viel schwerer zu beantworten ist als bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik? Was können wir da eigentlich tun, außer zu sagen, na ja, irgendwann muss ich noch eine Diagnostik haben, auch wenn ich im Grunde nicht weiß, ob das nicht bei der nächsten Routineprüfung auch aufgefallen wäre, der Patient es insofern vielleicht erst später erfahren hätte? Das kann man als Nachteil sehen – das ist aber problematisch –, man kann es, denke ich, auch als Vorteil sehen, wie Sie wollen. Es ist da aber auch gar kein Hinweis darauf da, dass durch das spätere Entdecken ein Nachteil für den Patienten besteht. Das ist eine Frage, der wir noch auf der Spur sind. Vielleicht haben Sie da eine klare Vorstellung.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Es antwortet der Arzt und nicht der Wissenschaftler, Herr Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Die britische Studie vergleicht natürlich ein britisches Gesundheitssystem, bei dem Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom ein generell sehr viel kürzeres Überleben haben. Die letzte britische Studie hat Eins gezeigt, das nur halb so lang war wie das,

das zuletzt in Deutschland publiziert worden ist. Das kann natürlich Auswirkungen darauf haben, dass die Nachsorge einen Vorteil bietet, wenn ich sowieso nichts mache.

Ich würde für die Gedankenwelt, die wir hier haben, gerne zwei Situationen abgrenzen. Die eine Gedankenwelt ist: Ich habe einen CEA-Anstieg, ich sehe präsakral eine unklare Struktur oder an einer anderen Stelle und will ohne Laparotomie wissen, weil ich mich dafür entscheiden will, ob ich hineinschneide oder nicht, ob das meine Wahrscheinlichkeit erhöht, einen Tumor zu finden. Es ist keine endgültige Klärung, aber es erhöht die Wahrscheinlichkeit deutlich. Die andere Situation ist: Ich habe einen Patienten, bei dem ich einen CEA-Anstieg habe, ich habe sonst eine gut durchgeführte Routinediagnostik zusätzlich gemacht und mache das PET nicht strukturiert alle sechs Monate oder so. Brauche ich dann zusätzlich ein PET? Bei der zweiten Frage bin ich mir persönlich nicht sicher. Ich kann mir vorstellen, dass man das in Studien klären könnte, wenn es genügend Patienten davon gäbe. Ich persönlich sehe davon bei uns an der Klinik zwei pro Jahr.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Buck.

Herr Prof. Dr. Buck (DGN): Eine kurze Ergänzung. Nachsorge möchte ich wirklich ausklammern. Wir wissen auch bei anderen Indikationen – Lymphom –, dass es für PET ganz wenig Daten gibt und wir das auch gar nicht diskutieren. PET ist eine empfindliche Methode. Wir brauchen: Gibt es eine Schwelle an Tumorzellen, um überhaupt etwas zu erkennen? Deswegen kann man nicht aufs Geratewohl PET machen. Wir brauchen eine Prätestwahrscheinlichkeit. Wenn ich eine Raumforderung oder einen Tumormarkeranstieg habe, ist die Prätestwahrscheinlichkeit, dass Tumor da ist, deutlich höher, als wenn ich nach sechs Monaten bei jedem Patienten PET mache. Deswegen würde ich Nachsorge prinzipiell ausschließen. Das ist bei uns in der Klinik auch Praxis. Wenn bei uns ein Patient mit Kanzerophobie kommt und sagt: Da war mal ein Tumor, ich möchte da jetzt mal gucken, so bekommt der bei uns kein PET.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Die Strahlenschutzkommission.

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Ich möchte noch einmal auf Folgendes hinweisen. Wir reden über eine Untersuchung, bei der ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt. Da ist gesetzlich geregelt, dass es eine rechtfertigende Indikation geben muss. Das muss patientenindividuell geprüft werden unter Kommunikation mit dem zuweisenden Arzt. Wir haben in Deutschland die Situation, dass nicht der Kliniker das Verfahren selber durchführt, sondern überweisungsgebunden die Radiologie/Nuklearmedizin dieses Verfahren zur Anwendung bringt. Ich sehe schon ein Problem, dass auf der einen Seite Standardszenarien gesucht werden, auf der anderen Seite berichten die Kollegen über individuelle Szenarien, wo es wirklich Probleme gibt. Ich bin mir nicht sicher, ob man mit Studien, die immer eine Mittelung über ein bestimmtes Kollektiv machen, wirklich den individuellen Problemen Rechnung trägt. Das ist eine schwierige Situation. Man möchte auf der einen Seite valide Daten haben, auf der anderen Seite ist die Versorgungsrealität nicht immer so, wie die Einschlusskriterien solcher randomisierten Studien aussehen, weshalb es viele Studien gibt, die völlig nutzlos sind.

Ich möchte diesen Aspekt der individualisierten Medizin trotzdem einbringen. Beim G-BA geht es darum, ob es zum Einsatz kommt. Es ist sicherlich vernünftig, Randbedingungen zu definieren, dass es keinen beliebigen Wildwuchs gibt. Aber ich darf als Arzt ein ionisierendes Verfahren nur zur Anwendung bringen, wenn ich patientenindividuell einen Nutzen dafür sehe, sonst darf ich die Untersuchung nicht durchführen und muss sie zurückweisen. Das ist gesetzlich in der Röntgenverordnung klar geregelt, das können Sie nachlesen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die DKG.

DKG: Ich habe eine strahlenschutzrechtliche Frage. Sehen Sie es mir nach, dass ich mich da nicht so auskenne. Vorhin ging es darum, welche Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Da wurde vonseiten der GKV gesagt, es sind doch alle Patienten gemeint, die ein Rezidiv haben. Wäre es strahlenschutzrechtlich in Ordnung, dass ich Patienten, die ein Rezidiv haben, bei denen ich mit der herkömmlichen Diagnostik bereits genau weiß, was Sache ist und was ich tun muss, zusätzlich noch ein PET/CT angeheißen lasse, einfach nur aus interessierender Fragestellung? Wäre das strahlenschutztechnisch in Ordnung?

Herr Prof. Dr. Burchert (SSK): Rechtlich geht das. Man muss einen entsprechenden Antrag an das Bundesamt für Strahlenschutz stellen. Ich darf auch „ungerechtfertigte“ Expositionen mit ionisierender Strahlung durchführen, wenn das im Rahmen von kontrollierten Studien ist, um bestimmte Fragen zu klären. Das ist schon möglich. Aber – dies brach eben in die ethische Fragestellung hinein – ob ich das als Arzt machen will, ist eine zweite Geschichte. Wenn ich den Eindruck habe, die Sachlage ist wirklich klar, dann hätte ich individuell Probleme, weil ich die rechtfertigende Indikation stellen muss und sagen muss, ob der Patient einen Nutzen hat. Wenn ich randomisiere und der Patient in die Nicht-PET/CT-Gruppe hineingeht, dann weiß ich nach dem jetzigen Wissensstand, dass er dadurch wahrscheinlich einen Schaden erleiden wird. Das kann man, wie gesagt, formal rechtlich machen. Ich finde es bei der Rekrutierung schwierig.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Noch einmal der Blick nach links und rechts. – Es gibt keine weiteren Wortmeldungen. Ich darf mich bei Ihnen herzlich bedanken. Sie haben uns je nach Sichtweise viele Äpfel oder Steine in den Garten gelegt. Wir werden das, was Sie uns gesagt haben, beraten. Ich darf mich noch einmal herzlich bedanken, dass Sie weite Wege gefunden haben, um zum G-BA zu kommen und hier Rede und Antwort zu stehen.

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr

C-3 Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen von 2015



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über

eine Änderung

- der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHM-RL),
- der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL),
- einer Richtlinie auf Erprobung (Erp-RL):

Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT)
beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Berlin, 07.12.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 06.11.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich Änderungen der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL), der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) sowie einer Richtlinie auf Erprobung (Erp-RL) mit dem gemeinsamen Thema „*Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom*“ aufgefordert.

Die vom GKV-SV und der KBV vorgesehenen Beschlussentwürfe sehen die Aussetzung der genannten Methode im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien des G-BA nach § 137e SGB V vor, und zwar bis zum 31.12.2023.

Der für die drei genannten Richtlinien inhaltlich simultane Beschlussentwurf wird damit begründet, dass in der Gesamtabwägung der Nutzen der PET; PET/CT beim kolorektalen Karzinom nicht belegt, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegeben sei. Zudem ergebe sich das Potenzial einer Erprobung, da hinreichend aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorlägen, um eine Studie zu planen, deren Ergebnisse eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau ermöglichen.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den geplanten Richtlinienänderungen wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte bereits mehrfach Stellungnahmen zur Anwendung der Methode PET/PET-CT abgegeben, zuletzt am 23.05.2014. Darin hatte die Bundesärztekammer zum Ausdruck gebracht, die Infragestellung der Methode vor dem Hintergrund des Nutzens für die Patientinnen und Patienten und die teilweisen Schlussfolgerungen des G-BA bezüglich der Zulassung in der Versorgung nur bedingt nachvollziehen zu können.

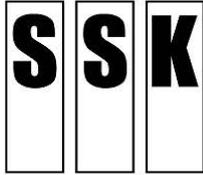
Vor diesem Hintergrund sieht die Bundesärztekammer keinen Mehrwert in der Durchführung der vorgeschlagenen Erprobungsstudie.

Aus Sicht der Bundesärztekammer gehört die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom in den für die Versorgung von Patientinnen und Patienten erforderlichen Katalog von Methoden.

Berlin, 07.12.2015



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



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
<http://www.ssk.de>

**Beschlussentwürfe des Gemeinsamen
Bundesausschusses zur
Positronenemissionstomographie (PET); PET-
Computertomographie (CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom**

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission gemäß
§ 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

Verabschiedet und gebilligt in der 279. Sitzung der SSK am 03./04. Dezember 2015

Stellungnahme

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte der Strahlenschutzkommission (SSK) am 09. November 2015 drei Beschlussvorlagen zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor. Die Beschlussvorlagen stellen die Position des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) dar. Zudem wurden der SSK noch zwei Beschlussvorlagen zur Information vorgelegt, die die Position der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung (PatV) reflektieren. Die SSK erhielt gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V Gelegenheit, zu diesen Positionen Stellung zu nehmen.

Die nachfolgende Stellungnahme der SSK bezieht sich auf die Aspekte der Anwendung von ionisierender Strahlung.

Die Strahlenschutzkommission lehnt die Beschlussvorlagen der GKV-SV/KBV ab. Bei den benannten Indikationen bei kolorektalen Karzinomen sind aus der Sicht der SSK bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET/CT für die Anwendung gegeben. Die Indikation, die Gegenstand der Erprobungsstudie ist, wurde aktuell vom G-BA in die spezialärztliche Versorgung (§ 116b SGB V) aufgenommen und wird damit in die klinische Routinediagnostik eingeführt. Es bleibt unklar, welches Ziel die Erprobungsstudie dann noch in diesem Kontext verfolgt. Die SSK verweist auf ihre am 27.05.2014 zum selben Thema abgegebene Stellungnahme, in der detailliert dargelegt wurde, dass die geplanten Erprobungsstudien unter Gesichtspunkten des Strahlenschutzes nicht vertretbar sind (siehe Anlage). Dieselben Argumente gelten auch für den nun vorgeschlagenen Entwurf für eine Erprobungsrichtlinie. Die SSK schließt sich damit der Position der DKG/PatV an.

PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

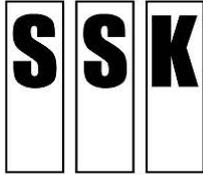
3

Anlage:

Beschlussentwürfe des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

Verabschiedet und gebilligt im Umlaufverfahren am 27. Mai 2014



Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
<http://www.ssk.de>

**Beschlussentwürfe des Gemeinsamen
Bundesausschusses zur
Positronenemissionstomographie (PET); PET-
Computertomographie (CT) beim rezidivierenden
kolorektalen Karzinom**

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission gemäß
§ 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

Verabschiedet und gebilligt im Umlaufverfahren am 27. Mai 2014

PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom 2

INHALT

1	Stellungnahme	2
2	Allgemeine Anmerkungen.....	3
3	Stellungnahmen zu den einzelnen Beschlussvorlagen.....	4
3.1	Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)	4
3.2	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)	4
3.3	Erprobungsrichtlinie Ausbreitungsdiagnostik.....	5
3.3.1	Position GKV-SV/KBV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber und/oder Lunge	5
3.3.2	Position DKG/PatV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei bestätigtem Rezidiv.....	5
3.4	Erprobungsrichtlinie Rezidiverkennung	5
3.4.1	Position GKV-SV/KBV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts.....	5
3.4.2	Position DKG/PatV: Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik	5
4	Allgemeines zum Protokoll der vorgeschlagenen Erprobungsstudien	5

1 Stellungnahme

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte der Strahlenschutzkommission (SSK) am 17. April 2014 vier Beschlussvorlagen zur Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom vor. Zwei Entwürfe je Beschlussvorlage stellen die Position des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) einerseits sowie der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung (PatV) andererseits dar, die unterschiedliche Standpunkte innerhalb des G-BA reflektieren. Die SSK erhielt gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V Gelegenheit, zu diesen Positionen Stellung zu nehmen.

Die nachfolgende Stellungnahme der SSK bezieht sich primär auf die Aspekte der Anwendung von ionisierender Strahlung.

Die Strahlenschutzkommission lehnt beide Beschlussvorlagen der GKV-SV/KBV und der DKG/PatV ab. Bei den benannten Indikationen bei kolorektalen Karzinomen sind aus der Sicht der SSK bereits heute die rechtfertigende und die klinische Indikation für die ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET(/CT) für die Anwendung gegeben.

2 Allgemeine Anmerkungen

Die FDG-PET(/CT) ist mittlerweile ein international breit angewandtes Verfahren zur Tumordiagnostik, für das eine große klinische Erfahrung besteht. Beispielsweise seien hier die USA mit 1,7 Millionen onkologischen PET(/CT)-Untersuchungen im Jahre 2011 angeführt. FDG ist für die meisten Indikationen ein in Deutschland und Europa zugelassenes Diagnostikum, welches die gesteigerte FDG-Anreicherung (Zuckeranreicherung) im Tumorgewebe misst. Weiterhin sind PET(/CT)-Geräte CE-zertifizierte Medizinprodukte. Die wesentliche bekannte Nebenwirkung ist die Strahlenexposition durch das Radiopharmakon, welche abhängig von der injizierten Aktivitätsmenge ist. Nachgeordnet sind die Strahlenexposition zur Erstellung einer Schwächungskorrekturmatrix auf der Grundlage eines Low Dose CT oder einer Transmissionsquelle. Die Strahlenexposition der PET(/CT) ist dabei geringer als eine konventionelle Vergleichsdiagnostik durch ein Ganzkörper Kontrastmittel-CT. Zur Optimierung der Strahlenexposition im klinischen Einsatz liegen für die Patienten bereits diagnostische Richtwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz vor. Falsch positive Befunde sind bei erfahrenen Untersuchern relativ selten. Die Bezeichnung als „neue Methode“ bezieht sich lediglich juristisch auf die Tatsache, dass bisher keine EBM-Ziffer (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) vergeben wurde.

Aus den zur Verfügung gestellten Unterlagen ist ersichtlich, dass der Antrag auf Zulassung für die gesetzliche Krankenversicherung der PET(/CT) mit der aktuell vorliegenden Indikation bereits seit 2006 in der Bearbeitung durch den G-BA ist. Nimmt man die veranschlagte Länge der geplanten Erprobungsstudien hinzu (3 – 5 Jahre Studiendauer, 1 Jahr Vorbereitung, 1 – 2 Jahre Auswertung), so ergibt sich bereits jetzt eine vorhersehbare Gesamtbearbeitungsdauer von 16 Jahren oder mehr. Angesichts der schnellen Fortschritte bei der Geräteentwicklung, der Entwicklung der Radiopharmaka und insbesondere auch der Therapie ist zu befürchten, dass trotz des erheblichen Aufwandes und des Risikos für die Patienten, die Ergebnisse, die randomisiert werden, beim Abschluss der Studie bereits überholt sind. Alternativen zu prospektiv randomisierten Studien, wie Evidenzsynthesen oder Registerstudien sollten ernsthaft zur Beurteilung der Diagnostik geprüft werden, um zu einer schnelleren Gewinnung von Evidenz und damit zu einem rationalen Einsatz der FDG-PET(/CT) zu gelangen.

Die beiden vorgestellten Indikationen für die Erprobungsstudien stellen zwei sehr spezielle klinische Situationen bei der Diagnostik und Behandlung des kolorektalen Karzinoms dar. Will man mit diesem Vorgehen mit einer starken Aufgliederung der Indikationen alle anstehenden onkologischen Fragestellungen und Einsatzbereiche für die FDG-PET(/CT) hinsichtlich des Einsatzes in der gesetzlichen Krankenversorgung abklären, sind voraussichtlich 50 bis 70 Studien und, bei einem Beibehalten des jetzt geplanten Zeitrahmens, sequenziell mehrere hundert Jahre erforderlich. Es ist offensichtlich, dass das geplante Vorgehen alle Fragestellungen mit prospektiven gekoppelten Diagnose-/Therapie-Studien abzuklären, ungeeignet ist.

Die derzeitige Situation in Deutschland mit regional sehr unterschiedlicher Finanzierung der FDG-PET/CT führt zu einer Planungsunsicherheit, die eine Ausstattung mit modernen Tomographen, welche vom Strahlenschutz her aufgrund der geringeren Patientenbelastung zu fordern sind, unmöglich macht. Die Indikation, die Gegenstand der Erprobungsstudie ist, wurde aktuell vom G-BA in die spezialärztliche Versorgung (§ 116b SGB V) anerkannt und wird damit in die klinische Routinediagnostik eingeführt. Es bleibt unklar, welches Ziel die Erprobungsstudie dann noch in diesem Kontext verfolgt.

Bei einer solchen Situation ist es fraglich, ob aus ethischen Gründen die geplanten Studien überhaupt voraussetzungslos randomisiert werden dürfen. Nach der vorliegenden Literatur liefert die FDG-PET(/CT) wichtige Zusatzinformationen und ist deshalb in die klinischen Leitlinien aufgenommen worden. Aus demselben Grund könnte sich die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patienten als schwierig erweisen.

3 Stellungnahmen zu den einzelnen Beschlussvorlagen

3.1 Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)

3.2 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL – RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET-Computertomographie (CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom (Aussetzung)

Die Änderungen der Richtlinien erübrigen sich bei Wegfall der Erprobungsstudien. Diese Änderung wird von der SSK als eine verwaltungstechnische Umsetzung im Rahmen der Erprobungsstudien gesehen ohne unmittelbare Einwirkung auf den Strahlenschutz und wird daher nicht kommentiert. Die breite Nichtverfügbarkeit der Untersuchung in der gesetzlichen Krankenversorgung bis 2020 wird als negativ für die Versorgung der gesetzlich versicherten Patienten gesehen. Unabhängig davon ist folgender Kommentar zu den Erprobungsstudien festzuhalten.

3.3 Erprobungsrichtlinie Ausbreitungsdiagnostik

- 3.3.1 Position GKV-SV/KBV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer Metastasenresektion in Leber und/oder Lunge
- 3.3.2 Position DKG/PatV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei beständigem Rezidiv

Die Position der GKV-SV/KBV ist insbesondere deshalb abzulehnen, weil sich das Studiendesign nur starr auf eine RCT (randomised controlled trial) begrenzt. Es ist schwer vorstellbar, wie unter dieser Voraussetzung ein adäquates Studienprotokoll konzipiert und umgesetzt werden kann, das sowohl eine ausreichende Rekrutierung der Patienten sicherstellt als auch patientennahe Endpunkte wie zum Beispiel die Erhöhung der Lebensqualität durch Vermeidung unnötiger Laparatomien berücksichtigt.

3.4 Erprobungsrichtlinie Rezidiverkennung

- 3.4.1 Position GKV-SV/KBV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Therapiesteuerung nach Rezidiverkennung auf der Grundlage eines begründeten Rezidivverdachts
- 3.4.2 Position DKG/PatV:
Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden: Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom mit Verdacht auf Rezidiv bei CEA-Anstieg und unklarer oder negativer konventioneller Diagnostik

Im Hinblick auf die zweite Erprobungsrichtlinie ist bei der Variante 3.4.1 darauf hinzuweisen, dass Endpunkte und Fragestellungen an die tatsächlichen klinischen Szenarien angelehnt sein sollten. Ein CEA-Anstieg (Carcinoembryonales Antigen) bei inkonklusiver Bildgebung ist in der klinischen Realität ein Indikator für einen Rezidivverdacht. Daher ist eine Beschränkung auf eine RCT mit der Mortalität als alleinigem Endpunkt schwer durchführbar.

4 Allgemeines zum Protokoll der vorgeschlagenen Erprobungsstudien

Die in der Erprobungsrichtlinie zitierten Leitlinien (S3-Leitlinie und NCCN-Guidelines) besagen, dass die PET/CT zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden kann. Dies bedeutet eine individuelle Prüfung, ob bereits genügend Sicherheit zur Entscheidungsfindung vorliegt (z. B. sind bereits Metastasen bekannt, die eine systemische

Therapie ohnehin erforderlich machen) oder ob man die Information der PET(/CT) braucht. Keineswegs ist darunter zu verstehen, dass die PET(/CT) in jedem Fall eine fakultative Untersuchung ist. Das bedeutet, dass im Falle einer einfachen Randomisierung Patienten ein für sie vorteilhaftes Verfahren vorenthalten wird. Dies ist ethisch bedenklich und kann zu Rekrutierungsproblemen in dem Studienarm ohne Einsatz der PET(/CT) führen. Bei einer bereits breiten klinischen Anwendung darf die Durchführbarkeit der Studie bezweifelt werden. Die Verwendung von primär therapeutischen Endpunkten führt in Abhängigkeit vom Erfolg der Therapie möglicherweise zu einem nicht adäquaten Erkenntnisgewinn hinsichtlich des diagnostischen Potentials der Methode.

Im Hinblick auf eine künftige Minimierung der Strahlenexposition sollte die Diagnostik im Referenz-Arm mit einer kontrastmittelgestützten CT erfolgen. Weiterhin ist darauf zu achten, dass innerhalb des Protokolls eine Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur für die PET immer miterfasst wird, um Aussagen darüber treffen zu können, inwieweit eine diagnostische CT mit Kontrastmittel ersetzt werden kann. Der Patientennutzen wäre eine niedrigere Strahlenexposition und niedrigere Nebenwirkungsraten wegen des Wegfalls der Kontrastmittelrisiken insbesondere bei schlechter Nierenfunktion selbst bei klinisch identischem Outcome (Non-Inferiority Design).

Bei allen Studien sollten Untersuchungsprotokolle eingesetzt werden, die aktuell schon eine möglichst geringe Strahlenexposition des Patienten bei der CT (Röhrenstrommodulation, Verhindern von Overranging, möglichst niedrige Röhrenspannung, dosisreduzierte Untersuchungsprotokolle für iterative Rekonstruktion) und bei der PET (3D-Akquisition, Time-of-Flight-Akquisition, iterative Rekonstruktion mit Resolution Enhancement) ermöglichen. Alle benannten Techniken können die Strahlendosis für die Patienten erheblich reduzieren.

Nach den vorgeschlagenen Erprobungsstudien soll die PET(/CT) mit Referenzverfahren verglichen werden, sei es mit der diagnostischen CT oder der Summe der konventionellen Diagnostik, welche hinsichtlich der patientenbezogenen Endpunkte (Lebensqualität, Mortalität/Überleben, Einsparung von überflüssiger Therapie) selbst nicht validiert sind. Weiterhin unterliegen diese Verfahren selbst ständiger Veränderung, so dass die Gültigkeit der Aussagen am Ende der Studie und die resultierende Wissensgenerierung durch die Studie durchaus bezweifelt werden kann.



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

7. Dezember 2015

**Stellungnahme zum
Entwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Richtlinie auf Erprobung der Positronenemissionstomographie/
Computertomographie (PET/CT) beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

vom 21. Oktober 2015

Sehr geehrte Damen und Herren!

Die DGHO begrüßt grundsätzlich die Initiative des G-BA zur Erprobung von PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom. Allerdings haben sich bei Durchsicht des Entwurfs einige kritische Punkte ergeben, die die Aussagekraft und die Durchführbarkeit der geplanten Studie erheblich einschränken können.

Endpunkte

Wir begrüßen den Endpunkt „Änderung des Behandlungsverhaltens“ in der Vorstudie. Er ist ein valider Endpunkt, in seiner Erreichbarkeit ist er realistischer als das Gesamtüberleben.

Einschlusskriterien

Die erfolgreiche R0-Resektion ist als Einschlusskriterium vorgesehen. Das erwünschte ärztliche Verhalten bei Verdacht auf Rezidiv ist die Erstellung eines Gesamttherapiekonzeptes vor dem ersten Behandlungsschritt. Es sollte klargestellt werden, dass hier nicht die Resektion eines Lokalrezidivs gemeint ist.

Durchführung

Verblindung

Diese Vorgabe ist aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll. Praktisch ist sie wohl nicht durchzuhalten, z. B. wenn ein Patient wegen des PET-Ergebnisses nicht operiert wurde.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Diana Lüttner

Sekretär
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Dauer

Ein Abschluss der Hauptstudie innerhalb von 5 Jahren erscheint uns völlig unrealistisch beim Endpunkt Überlebenszeit.

Beteiligte Zentren

Angesichts der zu erwartenden Patientenzahlen, der Erfahrung mit Studien in vergleichbarer Indikation und der Zurückhaltung relevanter Fachgesellschaften (siehe Stellungnahme DGVS) ist eine ausreichende Rekrutierung nur in Deutschland nicht ausreichend.

Kosten

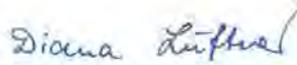
Die Kostenschätzung für die Vorstudie von 1.000 – 2.000 Euro/Patient ist unrealistisch niedrig. Sie entspricht in keiner Weise den Erfahrungen anderer multizentrischer Studien in vergleichbarer Indikation.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold und Prof. Dr. Gunnar Folprecht erarbeitet.

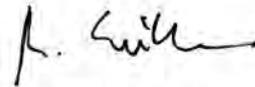
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lütfler
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär

08.12.2015



**Gemeinsame Stellungnahme der DGVS und der DGIM zu den
Beschlussentwürfen von GKV-SV/KBV zum PET bzw. PET/CT beim
rezidivierenden kolorektalen Karzinom**

Die PET/Positronen-Emissions-Tomographie ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin. Keine andere Technologie wurde in den letzten Jahren häufiger einer Analyse unterzogen als die PET-Diagnostik. Ungeachtet andauernder und kontroverser Diskussionen zum patientenrelevanten Nutzen der PET-Diagnostik hat sie rasche Verbreitung gefunden. Nur in den wenigsten Fällen ist PET als Standarddiagnostik empfohlen.

Im Stellungnahmeverfahren zu den Beschlussentwürfen von GKV-SV/KBV (Beschlussentwurf zur Erp-RL, Anlage 1; Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL, Anlage 2 und Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL, Anlage 3) zur Überprüfung der PET, PET/CT in der Diagnostik des rezidivierenden kolorektalen Karzinoms in der Krankenhausbehandlung und vertragsärztlichen Versorgung durch den G-BA nehmen wir wie folgt Stellung.

Im Gegensatz zum GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vertreten wir die Auffassung, dass der Nutzen der PET Diagnostik in der Rezidiverkennung hinreichend belegt ist und die PET Diagnostik hier Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet

Wir stimmen mit der Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) überein, dass eine Erprobung nicht durchzuführen ist, da der Nutzen der Methode bereits hinreichend belegt ist.

Weder auf Grundlage der zitierten Studien (Ruers et al. (2009), Moulton et al. (2014)) noch auf der Grundlage der Ergebnisse des Stellungnahmeverfahrens 2014 ist gesichert, ob und welche Gruppen von Patienten von einer PET/CT in der genannten Indikation einen Nutzen erwarten könnten. Der G-BA hat daraus die Notwendigkeit eines zweistufigen Vorgehens gefolgert. Doch sind bereits jetzt Gruppen von Patientinnen und Patienten identifiziert, die von dem PET/CT in der Indikation

profitieren, so dass eine Prüfung in einer Vor- und Hauptstudie nicht notwendig erscheint.

FDG-PET/CT in Abhängigkeit vom CEA-Serumspiegel

Ein Anstieg des Tumormarkers CEA in der Nachsorge geht mitunter ohne bildmorphologischen Tumornachweis einher. In dieser Konstellation sollte die FDG-PET/CT, deren diagnostische Testleistung in mehreren Studien analysiert wurde, eingesetzt werden. Lu et al. fassen in ihrer Metaanalyse die verfügbaren Ergebnisse zur Wertigkeit einer FDG-PET bzw. einer FDG-PET/CT bei CEA-Anstieg nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms (KRK) zusammen. Sie gründen ihre Analyse auf 11 Studien, die in einem Zeitraum von 1995 bis 2010 durchgeführt wurden und 510 auswertbare Patienten umfassen.

Es zeigte sich eine kumulative Sensitivität von 94% (95%-KI: 89–97%) bei einer kumulativen Spezifität von 77% (95%-KI: 66–86%). Da in 4 Publikationen sowohl Resultate der CT als auch der PET enthalten waren, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Diese zeigte, dass die PET bzw. PET/CT sensitiver als die CT Tumormanifestationen bei CEA-Anstieg detektieren konnte (PET bzw. PET/CT: 94%; CT: 51%), bei annähernd gleicher Spezifität (PET bzw. PET/CT: 93%; CT: 90%) [Lu et al. 2013]

Nach dieser Metaanalyse muss die PET bei unklarem CEA-Anstieg in der Tumornachsorge des KRK als obligate Untersuchung angesehen werden

Die Wertigkeit der FDG-PET/CT in der Rezidivdiagnostik bei kolorektalen Karzinomen wurde in einer Studie an einem Kollektiv von 235 Patienten untersucht, die entweder einen normalen oder erhöhten CEA-Serumspiegel hatten. Wie zu erwarten war, traten bei erhöhten CEA-Werten häufiger Rezidive auf, wobei bei einem CEA-Schwellenwert von 5 ng/ml Sensitivität und Spezifität 60% und 79% betragen [Sanli et al. 2012]. Wesentliche Unterschiede in der diagnostischen Testleistung der FDG-PET/CT für normale und erhöhte CEA-Serumspiegel ließen sich nicht nachweisen. So ließ sich eine Sensitivität von 100% bzw. 97% bei einer Spezifität von 84% bzw. 85% nachweisen. Da sich bei normalen CEA-Werten kein falsch-negativer PET/CT-Befund fand, darf gefolgert werden, dass eine unauffällige FDG-PET/CT mit normalem CEA-Serumspiegel ein Rezidiv ausschließt.

Rolle der FDG-PET/CT bei der Rezidiverkennung

Durch die PET/CT lassen sich Rezidive kolorektaler Karzinome mit hoher Treffsicherheit detektieren, wie zahlreiche HTAs belegen [Wild et al. 2015]. So zeigte sich in 5 retrospektiven Studien eine kumulative Sensitivität von 91% (95%-KI: 87–95%) bei einer kumulativen Spezifität von 91% (95%-KI: 85–95%; [Brush et al. 2011]). Insgesamt 6 Studien mit 198 Patienten ergaben für die Differenzierung zwischen Lokalrezidiv und postoperativen narbigen Veränderungen eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 98% bei einem mittleren negativen prädiktiven Wert von 92% [Fletcher et al. 2008]. In einer australischen Multicenter-Studie konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer FDG-PET/CT bei Rezidiven kolorektaler Karzinome die Wahl der weiteren Therapie beeinflusst. Bei 48% der symptomatischen Patienten mit morphologischem Tumorverdacht (Gruppe A, n=93) zeigten sich zusätzliche tumorsuspekte Läsionen. Bei Patienten mit als resektabel eingestuften pulmonalen und hepatischen Metastasen (Gruppe B, n=98) fanden sich in 43% der Fälle weitere Tumormanifestationen. Hieraus resultierte eine Änderung des Therapieregimes gegenüber dem zunächst geplanten Vorgehen bei 66% der Patienten aus Gruppe A und 49% der Patienten aus Gruppe B.

Die PET-Untersuchung hatte einen signifikanten Einfluss auf die Patientenversorgung und gab darüber hinaus Informationen zur Prognose bei Patienten mit rezidivierenden kolorektalen Karzinomen [Scott et al. 2008].

Zahlreiche internationale Leitlinien, Fachgesellschaften und HTAs sprechen Empfehlungen zur Anwendung des Verfahrens aus und die PET; PET/CT wird in zahlreichen Ländern differenziert eingesetzt und vergütet.

Keine Institution empfiehlt den Einsatz zur Primärdiagnostik oder Staging, jedoch wenn die Vermutung für eine rezidivierende Erkrankung wegen erhöhtem CEA/ carcinoembryonic antigen nach chirurgischer Resektion besteht und die Standarddiagnostik negativ ist.

Die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom stellt bereits jetzt eine Behandlungsalternative dar und ist als GKV-Leistung in der stationären Versorgung zu belassen und in der ambulanten Versorgung einzuführen.

Referenzen:

Brush J, Boyd K, Chappell F et al (2011) The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 35: 1–192

Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP et al (2008) Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 3: 480–508

Lu YY, Chen JH, Chien CR et al (2013) 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* 8: 1039–1047

Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG et al (2012) The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. *Ann Nucl Med* 7: 551–558

Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B et al (2008) PET changes management and improves prognostic stratification in patients with recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 9: 1451–1457

Wild C, Patera N, Küllinger R, Narath M (2015) PET/PET-CT Evidenz zum Bedarf und Planung (bei onkologischen Indikationen). HTA Projektbericht Nr. 77 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Von: [Hohenberger, Werner](#)
An: [SN PET](#)
Betreff: WG: PET Rez. kolorektales Karzinom
Datum: Montag, 16. November 2015 08:04:41

Von: Hohenberger, Werner
Gesendet: Montag, 16. November 2015 07:55
An: st-gba@awmf.org
Cc: sn-pet@-ba.de; alex.herold@me.com
Betreff: PET Rez. kolorektales Karzinom

Sehr geehrter Herr Müller,

die Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie kommt nach Prüfung der aktuellen Datenlage zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung des Nutzens der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom derzeit noch nicht möglich ist und hält deshalb die im Beschlussentwurf des GBA vom 21.10.2015 formulierte Studie für erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. W. Hohenberger



Deutsche Röntgengesellschaft e.V. | Ernst-Reuter-Platz 10 | 10587 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste
Leistungen
Wegelystraße 8
10623 Berlin

VORSTAND

Präsident:
Prof. Dr. D. Vorwerk

Stellv. Präsident:
Prof. Dr. N. Hosten

Präsident elect:
Prof. Dr. S. Schönberg

Schätzmeister:
Dr. F. Anton

Schriftführer:
Dr. S. Neumann

Kongresspräsident 2016:
PD Dr. P. Landwehr

Weitere Mitglieder:
Prof. Dr. M. Knauth
Prof. Dr. P. Relmer
Prof. Dr. G. Staatz
Dr. M. Wucherer

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der AWMF organisiert sind

Berlin, 7. Dezember 2015

hier: Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom; Änderung der Richtlinie Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung (MvV-RL)

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag, sehr geehrte Damen und Herren,

mit Schreiben vom 6. November 2015 haben Sie die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) um Stellungnahme zum Beschlussentwurf der GKV/KBV für eine mögliche Erprobungsrichtlinie zur PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom. Die Stellungnahme der DRG wurde von Prof. Dr. med. G. Antoch (Universitätsklinikum Düsseldorf) erarbeitet.

Zum Beschlussentwurf ist Folgendes festzuhalten:

1. Wie bereits im April 2014 in der Stellungnahme angemerkt, findet sich bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom unter Punkt 7.4.2.3.2, die Empfehlung (Evidenzgrad 2b) „Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.“ Ferner hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Sitzungen vom 20. März und 03. April 2014 Änderungen bei der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung beschlossen und den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom anerkannt. Somit haben das Expertengremium bei Erstellung der S3-Leitlinie und auch der G-BA mit seinem Beschluss aus dem Jahr 2014 die Indikation der PET zur präoperativen Diagnostik beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Vermeidung unnötiger Laparotomien bereits anerkannt. Da die Mehrzahl der

Seite 1 von 3



Tumorezidive des kolorektalen Karzinoms in der Leber auftritt, wird die von der GKV / KBV vorgeschlagene Erprobungsrichtlinie, trotz allgemeiner Formulierung ohne direkten Bezug zu einem Leberrezidiv, insbesondere dieses Patientenkollektiv umfassen. Die Fragestellung ist somit bereits beantwortet und anerkannt. Eine abweichende Bewertung für die vertragsärztliche Versorgung und die Krankenhausbehandlung ist vollkommen unverständlich.

2. Mit der Studie von Sobhani et al. (Br J Cancer 2008;98:875-880) existiert bereits eine prospektiv randomisierte Studie, die den Nutzen der FDG-PET in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen hat. Hier wurden Tumorezidive durch die FDG-PET signifikant früher nachgewiesen als in der Kontrollgruppe und auch das operative Ergebnis (Zahl der R0-Resektionen) war in der PET-Gruppe signifikant besser. Da bekannt ist, dass die R0-Resektion einen positiven prognostischen Indikator darstellt, gilt der Nutznachweis für die FDG-PET als erbracht.
3. Der Entwurf der GKV/KBV fordert erneut das Gesamtüberleben der Patienten als primären Endpunkt. Zwar wird jetzt eine „Vorstudie“ vorgeschlagen, die die Frage nach einer Änderung des Therapiekonzeptes klären soll (in diesem Punkt hat der Vorschlag der GKV / KBV Anmerkungen der ersten Stellungnahmen aus dem Jahr 2014 aufgegriffen), jedoch wird für die „Hauptstudie“ erneut das Patientenüberleben als Endpunkt gewählt. Dieser Punkt wurde bereits ausgiebig in der Anhörung beim GBA in Berlin am 15.08.2013 diskutiert und von der überwiegenden Anzahl der dort anwesenden Sachverständigen als nicht geeignet für die Beurteilung der Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens gewertet. Das Gesamtüberleben des Patienten ist insbesondere von der Therapie des Patienten abhängig, so dass dieser Endpunkt für eine diagnostische Studie nur gewählt werden kann, wenn sichergestellt ist, dass alle Patienten nachfolgend eine einheitliche Therapie bekommen. Dies wird im Entwurf der GKV / KBV so vorgeschlagen, ist klinisch jedoch schwer umsetzbar.
4. Vom GKV-SV / der KBV vorgeschlagenes Patientenkollektiv: Der Entwurf sieht in §3 vor, nur symptomatische Patienten einzuschließen. Gerade die Diagnose des Frührezidivs (diagnostiziert z.B. durch einen CEA-Anstieg) ist jedoch die klinisch relevante Indikation, da dann in den meisten Fällen ein kuratives Therapiekonzept möglich ist. Zu warten, bis bei Patienten „aufgrund von Symptomatik und klinischer Untersuchung ein Rezidivverdacht besteht“ (§3 des Beschlussentwurfs des GKV-SV / der KBV) ist ethisch nicht vertretbar.

Seite 2 von 3

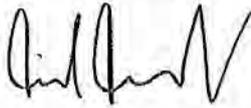


Zusammenfassend bleibt (unverändert zur Stellungnahme von 2014) zu sagen, dass die geplante Fragestellung bereits beantwortet wurde und durch die S3-Leitlinie und Stellungnahme des G-BA zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung anerkannt ist.

Die Deutsche Röntgengesellschaft lehnt die Position des GKV-SV / der KBV daher entschieden ab und unterstützt den Beschlussentwurf der DKG und PatV.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dierk Vorwerk
Der Präsident

Seite 3 von 3

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V.
Ernst-Reuter-Platz 10, D-10587 Berlin | Geschäftsführung: Dr. med. Stefan Lohwasser
Fon: +49 (0)30 916 070 0 | Fax: +49 (0)30 916 070 22 | office@drg.de | www.drg.de

Commerzbank Neu-Isenburg
IBAN: DE77 5004 0000 0403 2666 00 | BIC: COBADE33XXX
Vereinsregister Amtsgericht Berlin-Charlottenburg | Reg.Nr. 17820 Nz



Deutsche Röntgengesellschaft e.V. | Ernst-Reuter-Platz 10 | 10587 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste
Leistungen
Wegelystraße 8
10623 Berlin

VORSTAND

Präsident:
Prof. Dr. D. Vorwerk

Stellv. Präsident:
Prof. Dr. N. Hosten

Präsident elect.:
Prof. Dr. S. Schönberg

Schatzmeister:
Dr. F. Anton

Schriftführer:
Dr. S. Neumann

Kongresspräsident 2016:
PD Dr. P. Landwehr

Weitere Mitglieder:
Prof. Dr. M. Knauth
Prof. Dr. P. Reimer
Prof. Dr. G. Staatz
Dr. M. Wucherer

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der AWMF organisiert sind

Berlin, 7. Dezember 2015

hier: Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom; Änderung der Richtlinie Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag, sehr geehrte Damen und Herren,

mit Schreiben vom 6. November 2015 baten Sie die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) um Stellungnahme zum Beschlussentwurf der GKV/KBV für eine mögliche Erprobungsrichtlinie zur PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom. Die Stellungnahme der DRG wurde von Prof. Dr. med. G. Antoch (Universitätsklinikum Düsseldorf) erarbeitet.

Zum Beschlussentwurf ist Folgendes festzuhalten:

1. Wie bereits im April 2014 in der Stellungnahme angemerkt, findet sich bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom unter Punkt 7.4.2.3.2, die Empfehlung (Evidenzgrad 2b) „Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.“ Ferner hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Sitzungen vom 20. März und 03. April 2014 Änderungen bei der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung beschlossen und den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom anerkannt. Somit haben das Expertengremium bei Erstellung der S3-Leitlinie und auch der G-BA mit seinem Beschluss aus dem Jahr 2014 die Indikation der PET zur präoperativen Diagnostik beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom zur Vermeidung unnötiger Laparotomien bereits anerkannt. Da die Mehrzahl der

Seite 1 von 3

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V.
Ernst-Reuter-Platz 10, D-10587 Berlin | Geschäftsführung: Dr. med. Stefan Lohwasser
Fon: +49 (0)30 916 070 0 | Fax: +49 (0)30 916 070 22 | office@drg.de | www.drg.de

Commerzbank Neu-Isenburg
IBAN: DE77 5004 0000 0403 2686 00 | BIC: COBADEFF333
Vereinsregister Amtsgericht Berlin-Charlottenburg | Reg.Nr. 17820 Nz



Tumorezidive des kolorektalen Karzinoms in der Leber auftritt, wird die von der GKV / KBV vorgeschlagene Erprobungsrichtlinie, trotz allgemeiner Formulierung ohne direkten Bezug zu einem Leberrezidiv, insbesondere dieses Patientenkollektiv umfassen. Die Fragestellung ist somit bereits beantwortet und anerkannt. Eine abweichende Bewertung für die vertragsärztliche Versorgung und die Krankenhausbehandlung ist vollkommen unverständlich.

2. Mit der Studie von Sobhani et al. (Br J Cancer 2008;98:875-880) existiert bereits eine prospektiv randomisierte Studie, die den Nutzen der FDG-PET in der Nachsorge des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen hat. Hier wurden Tumorrezidive durch die FDG-PET signifikant früher nachgewiesen als in der Kontrollgruppe und auch das operative Ergebnis (Zahl der R0-Resektionen) war in der PET-Gruppe signifikant besser. Da bekannt ist, dass die R0-Resektion einen positiven prognostischen Indikator darstellt, gilt der Nutznachweis für die FDG-PET als erbracht.
3. Der Entwurf der GKV/KBV fordert erneut das Gesamtüberleben der Patienten als primären Endpunkt. Zwar wird jetzt eine „Vorstudie“ vorgeschlagen, die die Frage nach einer Änderung des Therapiekonzeptes klären soll (in diesem Punkt hat der Vorschlag der GKV / KBV Anmerkungen der ersten Stellungnahmen aus dem Jahr 2014 aufgegriffen), jedoch wird für die „Hauptstudie“ erneut das Patientenüberleben als Endpunkt gewählt. Dieser Punkt wurde bereits ausgiebig in der Anhörung beim GBA in Berlin am 15.08.2013 diskutiert und von der überwiegenden Anzahl der dort anwesenden Sachverständigen als nicht geeignet für die Beurteilung der Wertigkeit eines diagnostischen Verfahrens gewertet. Das Gesamtüberleben des Patienten ist insbesondere von der Therapie des Patienten abhängig, so dass dieser Endpunkt für eine diagnostische Studie nur gewählt werden kann, wenn sichergestellt ist, dass alle Patienten nachfolgend eine einheitliche Therapie bekommen. Dies wird im Entwurf der GKV / KBV so vorgeschlagen, ist klinisch jedoch schwer umsetzbar.
4. Vom GKV-SV / der KBV vorgeschlagenes Patientenkollektiv: Der Entwurf sieht in §3 vor, nur symptomatische Patienten einzuschließen. Gerade die Diagnose des Frührezidivs (diagnostiziert z.B. durch einen CEA-Anstieg) ist jedoch die klinisch relevante Indikation, da dann in den meisten Fällen ein kuratives Therapiekonzept möglich ist. Zu warten, bis bei Patienten „aufgrund von Symptomatik und klinischer Untersuchung ein Rezidivverdacht besteht“ (§3 des Beschlussentwurfs des GKV-SV / der KBV) ist ethisch nicht vertretbar.

Seite 2 von 3



Zusammenfassend bleibt (unverändert zur Stellungnahme von 2014) zu sagen, dass die geplante Fragestellung bereits beantwortet wurde und durch die S3-Leitlinie und Stellungnahme des G-BA zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung anerkannt ist.

Die Deutsche Röntgengesellschaft lehnt die Position des GKV-SV / der KBV daher entschieden ab und unterstützt den Beschlussentwurf der DKG und PatV.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Dierk Vorwerk
Der Präsident

Seite 3 von 3



Fachverband Elektromedizinische Technik

ZVEI • Postfach 71 08 44 • 60498 Frankfurt am Main

An den
Gemeinsamen Bundesausschuss
Wegelystrasse 8
D-10623 Berlin

7. Dezember 2015
BUR

Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V der maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller hier: Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom; Änderung der Richtlinie Krankenhausbehandlung (KHMe-RL); Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

im Namen der Mitgliedsunternehmen unseres Verbandes bedanke ich mich für die Gelegenheit zur Stellungnahme zu den veränderten Entwürfen für eine Erprobungs-Richtlinie in der oben genannten Angelegenheit.

Wir schließen uns diesbezüglich der Einschätzung der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) an, dass eine Erprobung nicht notwendig ist, weil der Nutzen der vorgenannten Methode bereits jetzt als hinreichend belegt angesehen werden kann. Die internationale Studienlage ist unserer Meinung nach in diesem Punkt eindeutig.

Wir weisen auch noch einmal darauf hin, dass die ungelöste Problematik der „Trittbrettfahrer“ für die Unternehmen eine große Hürde bei der Beteiligung an einer Erprobungsregelung darstellt. Eine Beteiligung an den Kosten der Studienauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben. Gleiches gilt für die Nutzung von Medizinprodukten, die von solchen Unternehmen hergestellt werden, im Rahmen der Erprobung selber.

Bei der Methode PET/CT ist nach unserer Meinung, ebenso wie bei anderen diagnostischen Verfahren zu beachten, dass die Überlebensrate der Patienten im Falle von diagnostischen Methoden als Evidenzkriterium nicht oder nur bedingt tauglich ist. Das medizinische Ergebnis für den einzelnen Patienten hängt nicht alleine von der diagnostischen Methode ab.

ZVEI - Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronikindustrie e. V. • Lyoner Straße 9 • 60528 Frankfurt am Main
Fachverband Elektromedizinische Technik
Telefon: +49 69 6302-206 • Fax: +49 69 6302-390 • E-Mail: bursig@zvei.org • www.zvei.org

Präsident: Michael Ziesemer • Geschäftsführung: Dr. Klaus Mittelbach (Vorsitzender), Frank Bechtloff

Im Behandlungsprozess spielt eine Reihe von weiteren Faktoren eine Rolle, die in einer Studie zur diagnostischen Methode nur unzureichend abgebildet werden können.

Mit freundlichem Gruß



Hans-Peter Bursig
Geschäftsführer

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.



DGN e. V. • Nikolaistraße 29 • D-37073 Göttingen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen
Herrn Dr. Dietrich Sonntag
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
– per E-Mail: sn-pet@g-ba.de –

Geschäftsstelle
Nikolaistraße 29
D-37073 Göttingen
Tel. (Mitglieder) +49 (0)551 48857-400
Tel. (Presse) +49 (0)551 48857-402
Fax +49 (0)551 48857-429
E-mail: office@nuklearmedizin.de
Homepage: www.nuklearmedizin.de

Ihre Zeichen
DSo/Jug

Ihre Nachricht vom
8. November 2015

Unser Zeichen
DGN/jo

Göttingen
1. Dezember 2015

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V zu:

1. Beschlussentwurf zur Erp-RL, s. Anlage 1, Ihres Schreibens vom 8. November 2015
2. Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL, s. Anlage 2, Ihres Schreibens vom 8. November 2015
3. Beschlussentwurf zur Änderung der MVV-RL, s. Anlage 3, Ihres Schreibens vom 8. November 2015

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zu oben genannten Punkten Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns.

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) hat bereits im Jahr 2014 eine ausführliche Stellungnahme zu diesem Themenbereich abgegeben und an einer Anhörung teilgenommen. Wie Sie uns mitteilen, interpretieren die Bänke bzw. die Patientenvertretung im G-BA die Aussagen in den Stellungnahmen der zu beteiligenden Fachgesellschaften unterschiedlich.

An unserem Standpunkt und den Kritikpunkten hat sich allerdings nichts Grundlegendes geändert.

Im Sommer 2015 erfolgten Änderungen des §135 und des §137e SGB V, die eine Beschleunigung der Nutzenbewertung im G-BA auf eine Bearbeitungszeit von in der Regel 3 Jahren bewirken sollen.

Das hier geübte Vorgehen des GKV-SV und der KBV bewirkt eine weitere Verzögerung der Bearbeitung, die dem kürzlich dokumentierten Willen des Gesetzgebers entgegensteht.

Durch den Einschluss der PET/CT in den Sektor der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) dokumentiert der G-BA, dass er den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom als belegt ansieht. Eine abweichende Bewertung für die vertragsärztliche Versorgung bzw. im Sektor der Krankenhausbehandlung wäre widersinnig zum ASV-Beschluss. Insofern sind GKV-SV und KBV angehalten, ihre Vorgehensweise kritisch zu reflektieren.

Wie in den Anhörungen am 25. September 2014 unzweifelhaft von den beteiligten Wissenschaftlern dargelegt wurde, ist eine randomisierte Studie in den hier betrachteten Indikationsfeldern unter anderem wegen der Vorenthaltung von etablierter Versorgung nicht durchführbar.

g-ba_sonntag_erprobung_kk_151201.docx

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
Präsident: Prof. Dr. J. Kotzerke

Sparkasse Hannover
Konto-Nr. 340 340, BLZ 250 50 180
IBAN DE29 250501800000340340, BIC SPKHDE2H

Aus fachlicher Sicht möchten wir noch folgende Punkte anmerken:

Selektion der Patientenkollektive:

Die in der Position GKV/KBV dargestellte Version des Beschlussentwurfes zur Erprobungs-Richtlinie (Ihre Anlage 1) sieht in § 3 die Untersuchung eines für die praktische klinische Situation inadäquaten Patientenkollektivs vor. Es ist nicht sinnvoll, lediglich Patienten zu betrachten, bei denen ein Rezidiv bereits durch die Symptomatik und klinische Untersuchungen festgestellt wurde. Im klinischen Alltag profitieren diejenigen Patienten am meisten von einer PET/CT-Diagnostik, bei denen frühzeitig aufgrund eines Tumormarker-Anstieges (z.B. CEA) oder durch sonstige bildgebende Befunde ein Rezidiv festgestellt und in kurativer Intention vorzugsweise chirurgisch versorgt werden kann. Die vorgeschlagene Eingrenzung des Patientenkollektivs ist also unpassend.

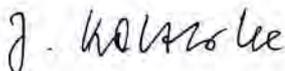
Existenz einer prospektiv randomisierten Nachsorge-Studie:

Wir möchten erneut darauf hinweisen, dass es bereits eine prospektiv randomisierte Studie (RCT) zur PET-Diagnostik in der Nachsorge von kolorektalen Karzinomen gab. Sobhani et al. untersuchten zu definierten Zeitpunkten nach kurativer Therapie insgesamt 130 Patienten, welche randomisiert wurden bezüglich konventioneller Nachsorge oder zusätzlicher FDG-PET-Untersuchung [1]. Die Patientengruppe im PET-Arm profitierte durch die PET, weil ein Rezidiv signifikant früher diagnostiziert wurde (12,1 versus 15,4 Monate, $p=0,01$). Die mittels PET detektierten Rezidive konnten signifikant häufiger mit einer R0-Resektion behandelt werden (10 von 25 versus 2 von 21 Patienten, $p<0,01$). Man weiß, dass in der Rezidiv-Situation ein anschließender R0-Status nach erneuter Operation quo ad vitam die beste Prognose darstellt [2]. Insofern muss man das Ergebnis dieses RCT als Nutznachweis für die PET bei dieser Indikation werten.

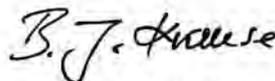
Nach kritischer Sichtung der uns aktuell zur Verfügung gestellten Unterlagen kommen wir zu folgender Bewertung:

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin unterstützt die Beschlussentwürfe der DKG und PatV und lehnt die Position von GKV und KBV ab. Eine Erprobungsstudie ist entbehrlich. Aus fachwissenschaftlicher Sicht sehen wir den Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom als belegt an.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke
Präsident



Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause
Stellv. Präsident

Literatur:

[1] Sobhani et al.: Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. British Journal of Cancer (2008) 98, 875 – 880.

[2] Fong et al.: Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer Analysis of 1001 Consecutive Cases. Annals of Surgery (1999) 230, 309-321.



DEGRO, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystraße 8

D-10623 Berlin

Stellungnahme der DEGRO zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

gerne nimmt die DEGRO zur oben genannten Erprobungs-Richtlinie über die PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom, insbesondere zur Konzeption der geplanten Vor- und Hauptstudie, Stellung. Generell ist der Stellenwert einer Bildgebung mittels PET-CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom eine auch für die DEGRO wichtige und klinisch relevante Fragestellung: aktuell vorliegende Daten aus überwiegend retrospektiven Studien deuten auf eine im Vergleich zur alleinigen kontrastmittelverstärkten CT in Bezug auf Anzahl und Lokalisation höhere und präzisere Detektionsrate einer limitierten Metastasierung hin. Die DEGRO unterstützt daher nachdrücklich die Zielsetzung der Erprobungs-Richtlinie, in diesem Kontext mittels einer prospektiv-geplanten Vor-/Haupt-Studie zur Verbesserung der Evidenz des Einsatzes der PET-CT beim rezidivierten kolorektalen Karzinom beizutragen.

Die technisch-apparativen Möglichkeiten und klinischen Erfahrungen zu einer lokal-ablativen Radiotherapie in Form der stereotaktischen Radiotherapie/Radiochirurgie bei limitierter Metastasierung insbesondere in Leber und/oder Lunge haben sich in der zurückliegenden Dekade in unserem Fachgebiet erheblich weiterentwickelt. So erreichen die lokalen Kontrollraten nach lokal-ablativer Radiotherapie von Leber und Lungenmetastasen mittlerweile die Kontrollraten chirurgischer Verfahren. Die größte Studie zur stereotaktischen Bestrahlung von kolorektalen Lungenmetastasen wurde im Rahmen der DEGRO AG *Stereotaxie* durchgeführt (1). Insgesamt wurden 397 Patienten an 22 deutschen und Schweizer Zentren mittels Körperstereotaxie an Lungenmetastasen bestrahlt, in 133 Fällen wurden kolorektale Lungenmetastasen bestrahlt. In diesem multi-center Setting wurde eine exzellente lokale Tumorkontrolle von 86% beschrieben. Diese nationalen Ergebnisse sind in gutem Einklang mit der internationalen Literatur (2-5). Ähnliche Ergebnisse liegen für die stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms vor (6-10). In der größten prospektiven Phase II Studie von Scorsetti et al. wurden 42 Patienten mit 52 kolorektalen Lebermetastasen stereotaktisch mit 75 Gy in 3 Fraktionen bestrahlt. Die lokale Tumorkontrolle betrug 91% nach 2 Jahren. Das Überleben nach stereotaktischer Bestrahlung von kolorektalen Lungen- und Lebermetastasen hängt, wie auch in den chirurgischen Serien, im Wesentlichen vom zeitlichen Auftreten der Metastasierung und dem Ausmaß der Metastasierung ab.

Präsident: Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus, Heidelberg **Geschäftsführer:** Prof. Dr. Normann Willich, Münster
Geschäftsstelle: Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin - Tel. +49 30 8441 9188 - Fax +49 30 8441 9189
E-Mail: office@degro.org www.degro.org Vereinsregister Berlin 28605 B Steuernummer: 27/640/57459
 Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG Tübingen IBAN DE94 6407 0024 0123 4111 00 BIC DEUTDE33HAN



Der Vorteil der nicht-invasiven radiotherapeutischen im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren ist dabei – neben dem deutlich geringeren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko – u.a. die Möglichkeit der simultanen Behandlung von Oligometastasen in unterschiedlichen Organsystemen (z.B. Leber und Lunge, aber auch Leber und isolierte paraaortale Lymphknotenmetastasen). Insofern ist es aus Sicht der DEGRO nicht verständlich, warum zur Lokalthherapie von Fernmetastasen im Rahmen der geplanten Vor-/Hauptstudie ausschließlich deren chirurgische Resektion vorgesehen werden. Die Studienpopulation sollte nach Ansicht der DEGRO auch Patienten umfassen, bei denen neben einer chirurgischen Metastasenresektion radiochirurgische Verfahren als mögliche Behandlungsalternative zum Einsatz kommen können.

Da es ein ausgewiesenes Ziel der geplanten Vorstudie ist, Patientencharakteristika als Ein- und Ausschlusskriterien für die Hauptstudie zu identifizieren, schlagen wir außerdem folgende Modifikationen vor:

- (1) Prospektive Definition des Begriffes „limitierte Fernmetastasierung“ im Sinne einer potentiell lokal-kurativ chirurgisch und/oder radiochirurgisch behandelbaren **Oligometastasierung**. Aktuell wird für Oligometastasierung am häufigsten die Definition von Hellman und Weichselbaum verwendet, welche die Metastasierung auf das Vorhandensein von 3-5 Metastasen in 1-2 Organsystemen limitiert (11, 12). Diese Definition ist prospektiv nie validiert worden, weder allgemein noch im Speziellen für das metastasierte kolorektale Karzinom.
- (2) Etablierung und Finanzierung einer translationalen Begleitstudie im Rahmen der Vorstudie, die es potentiell erlauben könnte, eine **molekulare Signatur** zu identifizieren, die eine (lokal-kurativ behandelbare) Oligometastasierung von einer diffusen Organmetastasierung zu differenzieren hilft. Erste Biomarker wurden für oligometastatische Lungenmetastasen beschrieben (13). Für das kolorektale Karzinom oder Lebermetastasen liegen keine entsprechenden Daten vor.
- (3) Neben der Frage, ob mittels FDG-PET eine präzisere Selektion von oligometastasierten Patienten erreicht werden kann, sollten ebenfalls Patienten- und Tumorcharakteristika identifiziert werden, die entweder ein chirurgisches oder ein strahlentherapeutisches Vorgehen favorisieren.

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Anmerkungen aus der Sicht der DEGRO geholfen zu haben.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. M. Guckenberger

Prof. Dr. C. Rödel

Prof. Dr. N. Willich

Dr. R. Kurucz

Referenzen

Präsident: Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus, Heidelberg **Geschäftsführer:** Prof. Dr. Normann Willich, Münster
Geschäftsstelle: Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin - Tel. +49 30 8441 9188 - Fax +49 30 8441 9189
E-Mail: office@degro.org www.degro.org Vereinsregister Berlin 28605 B Steuernummer: 27/640/57459
 Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG Tübingen IBAN DE94 6407 0024 0123 4111 00 BIC DEUTDE330330



1. Guckenberger M, Klement RJ, Allgauer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, et al. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015.
2. Filippi AR, Badellino S, Ceccarelli M, Guarneri A, Franco P, Monagheddu C, et al. Stereotactic ablative radiation therapy as first local therapy for lung oligometastases from colorectal cancer: a single-institution cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):524-9.
3. Fode MM, Hoyer M. Survival and prognostic factors in 321 patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligo-metastases. *Radiother Oncol.* 2015;114(2):155-60.
4. Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kang JK, Kang HJ, Kim YH, et al. High dose stereotactic body radiotherapy using three fractions for colorectal oligometastases. *Journal of surgical oncology.* 2012;106(2):138-43.
5. Kang JK, Kim MS, Kim JH, Yoo SY, Cho CK, Yang KM, et al. Oligometastases confined one organ from colorectal cancer treated by SBRT. *Clinical & experimental metastasis.* 2010;27(4):273-8.
6. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):823-30.
7. van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(3):377-82.
8. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer.* 2011;117(17):4060-9.
9. Qiu H, Katz AW, Chowdhry AK, Usuki KY, Singh DP, Metcalfe S, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases from Colorectal Cancer: Prognostic Factors for Disease Control and Survival. *Am J Clin Oncol.* 2015.
10. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2015;141(3):543-53.
11. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nature reviews Clinical oncology.* 2011;8(6):378-82.
12. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1995;13(1):8-10.
13. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, Corbin K, Li H, Ganai S, et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS one.* 2012;7(12):e50141.

Präsident: Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus, Heidelberg **Geschäftsführer:** Prof. Dr. Normann Willich, Münster
Geschäftsstelle: Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin - Tel. +49 30 8441 9188 - Fax +49 30 8441 9189
E-Mail: office@degro.org www.degro.org Vereinsregister Berlin 28605 B Steuernummer: 27/640/57459
 Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG Tübingen IBAN DE94 6407 0024 0123 4111 00 BIC DEUTDE33HAN



GE Healthcare

Beethovenstraße 239
42655 Solingen

Telefon: +49 (0) 212 2802 0
Telefax: +49 (0) 212 2802 493

www.gehealthcare.de

7. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herr Dr. Dietrich Sonntag
Postfach 120606

10596 Berlin

Betrifft: Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V der maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller: Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) gemäß § 137e SGB V über die PET; PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom; Änderung der Richtlinie Krankenhausbehandlung (KHMe-RL); Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL)

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

unsere Stellungnahme zu dem o.g. Bewertungsverfahren lautet wie folgt:

Im Einklang mit der diesbezüglichen Einschätzung der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) halten wir eine Erprobung nicht für notwendig, da der Nutzen der im Betreff genannten Methode bereits jetzt als hinreichend belegt angesehen werden kann. Darüber hinaus ist die internationale Studienlage unserer Meinung nach in diesem Punkt eindeutig.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rüdiger Standke

GE Healthcare GmbH

Sitz: Solingen, Amtsgericht Wuppertal
HRB 20139, USt.-IdNr.: DE 251218613,
WEEE-Reg.-Nr. DE40268644

Geschäftsführer:
Dr. Volker Wetekamp, Thomas Loogen,
Arne Schmid

PHILIPS

Philips GmbH, Poststraße 14, 20099 Hamburg

Gemeinsamer Bundesausschuss
Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Philips GmbH
Geschäftsbereich
Advanced Molecular Imaging

Hamburg, 04.12.2015

Stellungnahme über eine Erprobungs-Richtlinie über die PET, PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

hiermit möchten wir folgende Stellungnahme und Information zur obigen Fragestellung abgeben.

Zunächst möchten wir uns der Ansicht der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Patientenvertretung im G-BA (PatV) anschließen, die ja zu der Erkenntnis gekommen sind, dass eine Erprobung nicht durchzuführen sei, weil der Nutzen der Methode bereits jetzt als hinreichend belegt angesehen werden kann.

Zu den geschätzten Kosten und den damit verbundenen unmittelbaren Folgen der Kostenbeteiligung der Industrie, sollten diese auch an den zu erwartenden Erträgen der Industrie gemessen werden. Das nach wie vor ungelöste „Trittbrettfahrer“-Problem stellt zudem für eine Kostenübernahme unverändert ein Problem dar. Eine Beteiligung an den Kosten der Studiauswertung ist nicht zu rechtfertigen, wenn von der positiven Bewertung auch Firmen profitieren, die sich nicht an den Kosten beteiligt haben.

Ergänzend dazu möchten wir noch festhalten, dass wir nicht daran interessiert sind das Verfahren aufzuhalten. Die zu erwartenden Kosten, die in den Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren obiger Methode (Ausbreitungsdiagnostik) beziffert werden, jedoch wohl über die Leistungsfähigkeit der Hersteller hinausgehen werden. Dies bedeutet, wir sehen nach wie vor ein nicht kalkulierbares Kostenrisiko.

Der weiteren Entwicklung und dem gegenseitigen Informationsaustausch sehen wir erwartungsvoll entgegen.

Mit freundlichen Grüßen,

Philips GmbH,



I.V. Andreas Bako
Business Manager AMI Deutschland

Besucher: Lübeckertordamm 5
D-20099 Hamburg
Telefon: 040 2899 0

www.philips.de/medizin

Geschäftsführung:
Dr. Carla Kliewert (Vorsitzende), Klaus Beumann,
Eva Braun, Roger Kämmer
Sitz der Gesellschaft: Hamburg
Registergericht Hamburg, 66 HRB 98 110

Bankverbindung:
Commerzbank AG, Hamburg
(BLZ:200 800 00)
Konto-Nr. 6 519 246 00

WEEE Reg.-Nr. DE782 32 146

SIEMENS

Healthcare

Siemens Healthcare GmbH, HC CEMEA GER DI MI, Karlheinz-Kaske-Str. 2,
91052 Erlangen

Name Norbert Franke
Abteilung HC CEMEA GER DI MI

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Telefon +49 (9131) 84-7353
Telefax +49 (9131) 84-147353
Mobil +49 (174) 1603226
E-Mail norbert.franke@siemens.com

Datum 7. Dezember 2015

Erprobung der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom im Rahmen des § 137e

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Siemens Healthcare GmbH schließt sich der Meinung der Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) und die der Patientenvertretung im G-BA (PatV) an. Auch aus unserer Sicht ist eine Erprobung hinfällig, da der Nutzen der vorgenannten Methode bereits als hinreichend belegt anzusehen ist.

Nach unseren Recherchen ist in den wichtigsten Industriestaaten die PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom ein unabdingbarer Bestandteil des diagnostischen Workflows. Dies gilt sowohl für die Fragestellung zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik, als auch zur Therapiesteuerung bei Rezidiv-Verdacht. Auch hier wurden Studienlagen herangezogen.

Wir empfehlen dem G-BA, sich im weiteren Vorgehen ausschließlich auf die Methode PET/CT zu beschränken, da PET-Geräte ohne CT-Komponente nach unseren Recherchen seit dem Jahr 2003 nicht mehr vermarktet werden. Auch die Siemens AG hat im Jahr 2003 die Produktion dieser Systeme mangels Nachfrage eingestellt.

Des Weiteren möchten wir Sie darüber informieren, dass die Siemens AG zum 1. April 2015 ihre Aktivitäten im Gesundheitswesen in die Siemens Healthcare GmbH überführt hat. Die Siemens Healthcare GmbH agiert als 100%ige Tochter der Siemens AG.

Mit freundlichen Grüßen

Siemens Healthcare GmbH

ppa. Schaller

Dr. Stefan Schaller
Leitung Siemens Healthcare Deutschland

i.v. Meyer

Dr. Michael Meyer
Leitung Global Policy Siemens Healthcare

Siemens Healthcare GmbH
Geschäftsführung: Bernhard Montag, Vorsitzender;
Thomas Rathmann, Michael Reitermann

Karlheinz-Kaske-Str. 2
91052 Erlangen
Deutschland

Tel.: +49 (9131) 84 0
siemens.com/healthcare

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Siegfried Russwurm
Sitz der Gesellschaft: München, Deutschland; Registergericht: München, HRB 213821
WEEE-Reg.-Nr. DE 64872105

SCF 07/2015 V08.12

Seite 1 von 1

C-4 Wortprotokoll mündliches Stellungnahmeverfahren 2015

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Erprobungs-Richtlinie: PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom

Vom 14. Januar 2016

Vorsitzender:	Herr Dr. Harald Deisler
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	12:15 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK):
Herr Prof. Dr. Dr. Werner Hohenberger

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):
Herr Prof. Dr. Gunnar Folprecht
Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO):
Herr Prof. Robert Krempien

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG):
Herr Prof. Dr. Gerald Antoch

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN):
Herr Prof. Dr. Andreas K. Buck

Siemens AG, Healthcare Sector (Siemens):
Herr Norbert Franke

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Vorsitzender Dr. Deisler: Meine Herren, ich darf Sie zur mündlichen Anhörung „Erprobungs-Richtlinie PET, PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom“ begrüßen. Ich freue mich, dass Sie gekommen sind. Das ist quasi die zweite Runde; wir hatten schon eine ähnliche Anhörung mit einer ähnlichen Besetzung.

Bevor ich die einzelnen Namen nenne, eine Vorbemerkung: Rechts von mir sitzt Frau Wichmann; sie führt das Protokoll. Das heißt, Sie werden spätestens in der „ZD“ nachlesen können, was Sie gesagt haben. Sie werden sich dort mit voller Namensnennung wiederfinden und dann Ihren Kindern oder Enkeln sagen können, dass Sie im Januar des Jahres 2016 beim GBA waren. Wenn Sie das Wort ergreifen, benutzen Sie bitte auch das Mikrofon, damit Frau Wichmann ihre Arbeit ordnungsgemäß verrichten kann.

Ich darf mich kurz vorstellen: Mein Name ist Harald Deisler. Ich bin der Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung. Um Ihnen die Besetzung ein wenig näherzubringen: Hier sitzt der GBA in seiner Geschäftsstelle. Da vorn sitzt die KBV, dahinter die Deutsche Krankenhausgesellschaft. Hier vorn sitzt der GKV-Spitzenverband und dort sitzen die Patientenvertretungen.

Ich darf abfragen, wer da ist. Herr Hohenberger für die Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie? - Jawohl, wunderbar. Wir haben uns im Unterausschuss „Methodenbewertung“ angewöhnt, die akademischen Titel nicht zu verwenden. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden. Wenn trotzdem jemand in akademischer Art und Weise angesprochen werden soll, werde ich das selbstverständlich tun. Wenn Sie schweigen, gehe ich davon aus, dass Sie damit einverstanden sind, heute nur mit Ihrem Namen angesprochen zu werden.

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sind Herr Wörmann und Herr Folprecht da. Für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie ist Herr Krempien anwesend. Die Deutsche Röntgengesellschaft wird durch Herrn Antoch vertreten. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin wird durch Herrn Buck vertreten, und als Hersteller ist Herr Franke von Siemens da. - Wunderbar. Dann ist die Vollständigkeit gegeben.

Meine Herren, Ihre schriftlichen Stellungnahmen, die Sie abgegeben haben, haben wir gründlich gelesen, auch bereits „ausgewertet“. Bevor Sie das Wort ergreifen, würde ich Sie bitten, nicht Ihre Stellungnahme vom Anfang bis zum Ende zu wiederholen. Nach unserer Verfahrensordnung dient die mündliche Anhörung eigentlich dazu - jetzt verlese ich die Verfahrensordnung des GBA -, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären - das wäre also hier das Plenum, das das machen wird - und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen. Ich gehe davon aus, dass es so viele neue Erkenntnisse nach Ihren schriftlichen Stellungnahmen nicht gibt. Wir haben die Erfahrung, dass es den Einzelnen immer dazu drängt, die schriftlichen Stellungnahmen noch einmal zu verstärken. Ich will Sie nicht davon abhalten, äußere aber noch einmal die Bitte, dann nur die Highlights zu benennen, die Ihnen ganz besonders wichtig sind und die Sie uns in unserer Entscheidungsfindung ganz besonders ans Herz legen wollen.

Ich frage nun: Wer möchte als Erster? – Herr Hohenberger.

Prof. Dr. Dr. Hohenberger (DGK):

Es geht letztlich bei der Frage, ob PET ja oder nein, darum, welche spezifische Therapie eingeleitet wird und ob durch dieses Verfahren eine Änderung des Therapieverfahrens erfolgt. Es geht um die Primärtherapie und um die Rezidivtherapie.

Im Falle der Primärerkrankung geht es in der Regel nur darum, zu entscheiden, ob Fernmetastasen reseziert werden sollen oder nicht, weil beim heutigen Stand fortgeschrittener Karzinome - Herr Folprecht möge mich korrigieren - die neoadjuvante Therapie ohnehin mehr und mehr angewandt wird. Das heißt, anhand des Stagings, was sehr gut durch die Bildgebung, nämlich Kernspin oder CT erfolgt, ist die Tumorausdehnung in der Regel sehr gut dargestellt. Nur eine kleine Zahl von Patienten wird falsch gestaget. Wie hoch diese Zahl ist, weiß niemand. Man kann sie sicherlich abschätzen, sie ist nicht sehr hoch.

In der Rezidivtherapie wird es komplexer, weil dort PET häufiger eingesetzt wird. Alle Studien haben ihre Mängel deshalb, weil sie in verschiedenen Kulturen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Behandlungsqualitäten und unterschiedlicher finanzieller Ressourcen gemacht worden sind. In den USA ist PET ein Geschäft, in England ist es das Gegenteil. Dort gibt es kein Geld, das heißt, PET wird von vornherein sehr viel kritischer gesehen.

Die zweite Frage ist: Was geschieht, wenn eine Therapieänderung eintritt; das betrifft insbesondere die Chirurgie. Ich spreche jetzt scheinbar gegen mein Fach, weil nämlich noch etwas Drittes hineinkommt: Die Indikation ist ein wichtiges Wort, welches leider mehr und mehr in Vergessenheit gerät. Die Frage ist: Wie helfe ich einem Patienten am besten? Dagegen steht natürlich die andere Seite: nicht die Interessen der Patienten, sondern ökonomische Aspekte, zum Beispiel: Wie erhöhe ich meine Fallzahlen? - Und dieser Konflikt wird in all diese Studien hineingetragen.

Ein weiterer Punkt ist, dass die Qualität der chirurgischen Therapie auf dieser Welt unterschiedlich ist. Sie ist in den USA anders als in Skandinavien, England oder in Zentraleuropa, insbesondere in Frankreich und Deutschland. Was heißt das konkret? Ich schätze, dass in der Primärtherapie PET nur selten einen Platz hat. Das hat auch folgenden Punkt: Bei Lymphknotenmetastasen sind zwei Dinge: Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen in Organen. Bei Lymphknotenmetastasen und kolorektalen Karzinom versagt PET in der Regel; es liefert uns nicht die Aussagen, die wir bräuchten. Bei Fernmetastasen geht es um die lokale Operabilität, und dort hilft uns PET nicht. Sondern: Wir haben einen gewissen Anteil von Patienten, die wir an Fernmetastasen assoziieren, und das ist nun beim Rezidiv sehr viel häufiger als in der Primärtherapie, wo wir - geschätzt - bei 20 % dann feststellen: Diesen Patienten hätten wir besser nicht reseziert, weil wir ihm nicht helfen werden. Das hat zwei Aspekte: Wir sind an Ort und Stelle - an der Leber, an der Lunge - nicht im Gesunden. Damit helfen wir ihm nicht. Das Zweite ist: Wir haben weitere Fernmetastasen übersehen. So ist die Situation.

Natürlich fällt die Problematik der individuellen diagnostischen Fähigkeiten mit hinein. Herr Folprecht hat dazu im Rahmen seiner Zählungsstudie eine Studie gemacht. Die Kluft der Festlegung der Operabilität ist enorm, auch unter sogenannten Spezialisten.

Das heißt: Aus meiner Sicht ist das Zielkriterium Überleben falsch. Mit dem würden wir nicht weiterkommen, weil es sich um eine Änderung handelt, letztlich eine Beeinflussung in der Größenordnung unter 15 %. Wenn diese Zahl unterschritten

wird, wenn ein Ereignis oder eine Änderung in diesem Bereich auftritt – das zeigt sich in allen Studien –, dann können Sie dies durch keine randomisierte Studie festlegen, sondern es geht um die Therapieänderung, basiert auf einer vernünftigen Diagnostik und operativen Indikationsstellung. Das ist der Punkt. Ich könnte mir vorstellen, dass man mit einer Erhebungsstudie weiterkommt, aber nicht mit dem Zielkriterium Überleben. Das wäre meine Meinung dazu.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herzlichen Dank für Ihren Wortbeitrag. Drängt es jemanden aus dem Plenum, jetzt schon Nachfragen zu stellen? Ansonsten würde ich eine Gesamtrunde machen und hinterher die Fragestellungen freigeben.– Gut. Dann machen wir es so. Als Nächste haben Herr Folprecht oder Herr Wörmann das Wort. – Herr Wörmann, bitte.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ich bringe die Einleitung, Herr Folprecht übernimmt die Spezifizierung.

Ich glaube, wir können unsere Stellungnahme in drei Punkte kritischer Art trennen.

Erstens: Wir haben einige kleine Bemerkungen bezüglich Einschlusskriterien, die wir in der Stellungnahme ausgeführt haben, zum Beispiel, ob eine R0-Resektion wirklich sinnvoll ist. Ganz praktisch glauben wir, dass Dinge wie Verblindung nicht möglich sind, wenn man PET/CT oder nicht PET/CT durchführt. Das sind aber kleine Punkte zum Design einer Studie. Wir werden keinen Patienten in ein Sham-PET/CT geben können. Deswegen ist Verblindung, glaube ich, ein schwieriges Thema.

Wir glauben, dass man über eine Durchführbarkeit ganz konkret reden muss, verbunden mit der Frage, ob die vorgesehene Dauer von fünf Jahren selbst mit dem jetzigen Endpunkt realistisch und die Anzahl der vorgesehenen Patienten rekrutierbar ist. Das sind die kleineren technischen Punkte.

Der für uns größte Punkt ist: Ich glaube, dass wir unsere Kollegen und auch die Patienten nur dann in eine solche Studie hineinbringen, wenn sie in das aktuelle Gesamtkonzept des Umgangs mit Patienten mit kolorektalen isolierten Metastasen, frühem Rezidiv integriert werden. Wenn wir verlangen, dass sie von allen anderen Studien, in denen es um neue Medikamente geht, und dem, was Herr Hohenberger gesagt hat - fallende Operationsqualität -, ausgeschlossen werden, werden die Leute die Entscheidung treffen müssen „Mache ich an einer PET/CT-Studie mit, an der PET-Studie oder an etwas anderem?“, und das wird die Zahl der Patienten erheblich reduzieren. Das heißt, das macht nur Sinn - gerade, wenn es eine langjährige Studie ist -, wenn das ins Gesamtkonzept der aktuellen kolorektalen Karzinomstudien integriert wird. Herr Folprecht - schon mehrfach mit allem Recht zitiert - hat dort eine wegweisende Studie gemacht. Deswegen will ich diesen inhaltlichen Punkt direkt an ihn übertragen. Die von mir am Anfang angesprochenen technischen Dinge können wir vielleicht später noch diskutieren.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Folprecht, Sie haben das Wort.

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Ich habe ja beschrieben, Sie wollen sich in dieser Anhörung darauf fokussieren, was mit Patienten passiert, die Lebermetastasen haben. Herr Hohenberger hat schon gesagt, dass es zwei wichtige Punkte gibt, die zu entscheiden sind. Bei dem einen geht es technisch darum: Wie ist die Beziehung zu Gefäßen? Da trägt das PET nicht bei. Das Zweite ist: Was passiert mit dem Patienten nach einer Leberresektion oder nach einer Metastasenresektion? Hat er eine Chance, anschließend eine längere krankheitsfreie Zeit zu haben? Das ist im Moment der wesentlich schwierigere Punkt, weil die Überlebenszeiten besser geworden sind bzw. sich bei Patienten deutlich besser dargestellt haben, die reseziert wurden.

Da kommt etwas hinzu, was die Interpretation der Studien auch in Ihrem Bericht schwierig gemacht hat: nämlich ein Wechsel oder ein zunehmendes proaktives Verhalten bei Metastasenresektion.

Sie haben auch angemerkt, dass in der Studie von Ruers - das war die niederländische Studie, bei der es darum ging, dass Patienten randomisiert wurden, mit und ohne PET/CT - hauptsächlich beobachtet wurde, dass Patienten weniger reseziert wurden. Das heißt, man hat versucht, Laparotomien zu vermeiden, wenn man zusätzlich etwas anderes entdeckt hat, und hat das als ein Kriterium gehabt. In der später publizierten und durchgeführten Studie von Moulton ist etwas anderes zusätzlich beobachtet worden: Wenn man zusätzliche Metastasen gefunden hat, wurden die auch mitreseziert. Und dann wurde gesagt: Das hat ja gar nichts geändert, der Patient wurde vorher operiert und hinterher auch operiert. - Das ist, glaube ich, eine etwas verkürzte Sichtweise.

Ich glaube, dass das PET/CT tatsächlich in die andere Betrachtung eingeordnet werden muss, also: Was ist sonst mit dem Patienten passiert? In England gibt es ein sehr stark zentralisiertes Gesundheitssystem. Man muss dort die Patienten, um manche Antikörper geben zu können, an einem der leberresezierenden Zentren vorstellen. Eines dieser Zentren in Liverpool hat untersucht: Was ist mit den Patienten passiert, die bei uns vorgestellt wurden? Das gleicht - deswegen zitiere ich die Sätze ausführlich - der Vorstudie, die Sie durchführen wollen. Das war also ein Tumorboard, bei dem es nur noch um Leberresektion geht, bei dem es also eine Vorauswahl gab. Knapp 644 Patienten wurden vorgestellt. In der ersten Sichtung der CT-Bilder wurde gesagt: Bei knapp 50 kann man gleich operieren, bei gut 150 fällt eine Operation sowieso aus. - Das heißt, bei 200 Patienten ging es anschließend nicht weiter. Von den verbleibenden 440 Patienten wurde nachher ein PET/CT parallel mit einem MRT gemacht. Basierend auf dieser zweiten Diagnostik wurde bei 160 Patienten keine Operation durchgeführt. Wenn man 160 von 440 nimmt, ist das ein für meine Begriffe relevanter Anteil. Bei den anderen Patienten wurde dann reseziert.

Ich glaube, das zeigt uns zwei Dinge, und zwar diese gesetzlichen Betrachtungen. In dem Vorschlag, den Sie für die Studie gemacht haben, wurde gesagt: Alle Patienten, bei denen der Primärtumor reseziert ist, die aber Metastasen haben, sollen in die Studie eingeschlossen werden. Da schließt man sehr viele Patienten ein, was eine solche Studie komplett verwässern würde. Es ist nicht sinnvoll, bei einem Patienten, der entweder einen schlechten Allgemeinzustand hat oder bei dem bis jetzt nur ein Ultraschall gemacht wurde, eine solche Untersuchung durchzuführen.

Das Zweite ist: Man muss sich fragen, ob das als Evidenz für manche Settings schon genügt. Würde man das jetzt auf Deutschland übertragen, wenn ein Patient an einem Zuweisungszentrum für Leberchirurgie ist, also einem onkologischen Zentrum, und

es hat dort ein Tumorboard gesagt: „Ich möchte, um eine Entscheidung fällen zu können, doch noch eine Untersuchung durchführen“, müsste man sich fragen, ob das in dem Zusammenhang vor einer geplanten Metastasenresektion nicht doch ein sinnvolles Konzept ist, bei dem man sich überlegen muss, ob man das wirklich noch testen möchte. Wenn man das tun will, dann braucht man ein Kriterium, das sicher nicht Überleben sein kann. Also wenn ich einen Patienten nicht operiere, wird er anschließend nicht ein besseres Überleben haben - oder nur marginal, weil ich OP-Komplikationen vermeide, als wenn ich das doch tue.

Lebensqualität sehr spät danach zu testen ist schwierig. Direkt danach hat man einerseits OP-Komplikationen, bei den anderen Patienten vielleicht einen akuten Effekt, dass, wenn ich ihm sage, er kann jetzt doch nicht operiert werden und es geht mit einer palliativen Therapie weiter, das auf einer Depressionsskala sicher einen Einfluss haben wird. Das heißt, es kann schwierig sein, die Parameter ganz so simpel zu messen.

Und Sie haben geschrieben: Mortalität soll dabei erfasst werden. - Die erfassen wir, aber den patientenrelevanten Endpunkt - auch wenn er auf den ersten Blick auf der Hand liegt - zu messen ist nicht ganz so simpel. Deswegen glaube ich: Es kann ein interessantes Konzept sein. Man wird sich dann Gedanken machen müssen, ob man das komplett anders baut, dass man ein zweites Board macht, in dem man die Entscheidungen noch einmal nachvollzieht und Patienten für einen Teil verblindet.

Die zweite Frage: Zwischen dem ersten CT und dem möglicherweise durchzuführenden PET/CT kann schnell ein Zeitabstand von vier bis sechs Wochen liegen, vor allem, wenn die erste Untersuchung nicht an dem zugewiesenen Zentrum stattfindet. In der Zeit kann ein Tumor auch so progredient werden. Das heißt, wenn man eine solche Studie gut designen möchte, muss man ausschließen, dass man mit einem zweiten simplen CT, mit dem man zwischenzeitlich einen Tumorprogress gemessen hätte, auch einen Teil der Patienten ausschließt.

Das Dritte, was ich aus dieser englischen Studie anführen möchte, ist, dass die Schätzung der Kosten, die eine solche Studie verursachen würde, nicht komplett realistisch ist. In England wurde modelliert: Was wäre, wenn die Patienten gleich am Anfang ein PET/CT bekommen hätten? - Das wäre teurer gewesen, weil viele Patienten zusätzlich untersucht worden wären. Man hätte auf der anderen Seite ein zweites Tumorboard bei einem Teil der Patienten vermieden. Was passiert, wenn man alle drei Untersuchungen nacheinander macht? Kurz und gut: Die Kosten für die komplette Imaging- und Beurteilungsstrecke mit PET/CT gleich am Anfang hätten bei knapp 3000 Pfund gelegen. Wenn man das sequenziell macht, ist man bei 2300 Pfund. Der größte Teil ist Bildgebung des Tumorboards. Das ist dort mit 250 Pfund bewertet worden. Man ist aber in Bereichen, die deutlich über 2000 Pfund liegen. Das heißt: Bei einer solchen Pilotstudie von Kosten in Höhe von 1000 Euro pro Patient auszugehen ist nicht realistisch, denn zusätzlich zum PET/CT, das bezahlt werden muss, sind die zentrale Studieninfrastruktur, der Aufwand, den man im Zentrum zusätzlich für das Handling bezahlen muss, zu betrachten. Das heißt, man muss diese Kosten, die Sie da skizziert haben, wahrscheinlich mal drei oder vier nehmen, wenn es nicht noch etwas mehr ist.

Vorsitzender Dr. Deisler: Danke schön. Der GKV-SV hat sich gemeldet.

GKV-Spitzenverband:

Es fällt mir etwas schwer, das in eine Frage zu kleiden, aber ein Punkt, der mir in Ihrer Stellungnahme auch aufgefallen war, ist, dass Sie gesagt haben, 1000 bis 2000 Euro wären zu wenig. Nach Ihren Ausführungen eben habe ich das Gefühl, hier gibt es ein Missverständnis. Es geht hier nicht um die Kosten der PET oder die Kosten der Versorgung. Es geht ausschließlich um den studienbedingten Mehraufwand, den Studienoverhead. Wenn Sie die Kosten der PET und weitere Untersuchungen und Behandlungsleistungen hineinnehmen, bin ich d'accord. Aber ich glaube, es ist ein Missverständnis an der Stelle. Diese Kosten sind ausschließlich für die Studiendurchführung vorgesehen, und da, haben wir gedacht, sollten sie schon ausreichend sein, bei einer Studie, die eine Nachverfolgung der Patienten während der Vorstufe zunächst gar nicht impliziert, sondern im Grunde nur die Therapieentscheidung aufzeichnet. Könnte es sein, dass ich damit Recht habe?

Vorsitzender Dr. Deisler: Sie haben das Wort, Herr Folprecht.

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Ich fürchte, selbst dann ist es zu wenig. Das kann man ja anschließend im Detail durchrechnen. Ich bin froh, dass Sie zumindest schon einmal die gesamten anderen Leistungen herausgenommen haben. Die Studie besteht nicht nur aus den Fallgeldern für das Zentrum. Bei der Studie - das muss man dann diskutieren - fallen die Ethikkosten zusätzlich an. Man wird hier über das Bundesamt für Strahlenschutz gehen müssen. Ich habe zugegebenermaßen leider schon Arzneimittelstudien gemacht, bei denen das gesamte Budget kaum für die Behördenleistungen und Ethikkommission ausgereicht hätte.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herzlichen Dank. - Dann ist Herr Krempien an der Reihe.

Prof. Dr. Krempien (DEGRO):

Vonseiten der DEGRO gibt es einige Punkte, vielleicht eine wichtige Frage, das klang bei den bisherigen Vorrednern schon an: Die Behandlung ist relativ komplex. Was hier ein bisschen auffällt, ist, dass man sich das als Frage der chirurgischen Intervention anguckt. Wenn wir uns aber überhaupt Metastasenbehandlungen angucken, die bei limitierter Erkrankung zum Teil ja doch in potenziell heilendem Ansatz ist, stellt man fest, dass es eine Vielzahl von lokal ablativen Maßnahmen gibt, wie auch die stereotaktische Bestrahlung, und die Frage ist, wenn man schon den Aufwand macht - weil das ja das Ergebnis fälscht bzw. viele Patienten zum Teil operiert werden, zum Teil mit radiologisch interventionellen Maßnahmen behandelt werden, zum Teil stereotaktisch, lokal ablatiert werden -, ob man nicht auch mit hineinnimmt, dass eben das die entscheidende Frage ist, weil das alles auch das Outcome der Patienten beeinflusst. Das ist ein wichtiger Punkt.

Zweitens: Wenn man das schon macht, wäre es auch sinnvoll, dass man versucht, eine prospektive Definition, was eigentlich oligometastasiert ist und was nicht, hineinnimmt, um für die Zukunft Kriterien zu finden, wann es eigentlich Sinn macht, überhaupt darüber nachzudenken, ob eine lokale Maßnahme bei einer an sich metastasierten Erkrankung sinnvoll ist oder nicht.

Noch ein Punkt in die gleiche Richtung: die Etablierung bzw. auch Finanzierung einer transnationalen Forschung, um vielleicht Faktoren zu finden, die besagen, wann das Sinn macht bzw. wer davon eigentlich profitiert.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herzlichen Dank. Ich gucke in die Runde. - Es hat sich keine Zwischenmeldung ergeben. Dann gehe ich in der Rednerliste weiter. Herr Antoch.

Prof. Dr. Antoch (DRG):

Ich möchte ergänzen, was Herr Folprecht gerade vorgetragen hat. Er hat die englische Studie zitiert, und ich möchte gern dazu ergänzend aus unseren S3-Leitlinien - denn wir haben ja eine S3-Leitlinien kolorektales Karzinom, und darüber haben wir heute noch nicht gesprochen - zitieren. Darin steht: Eine PET/CT kann bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden, mit einem Evidenzgrad IIb. - Das ist unsere aktuelle S3-Leitlinie und da ist das, worüber wir aktuell diskutieren, schon genannt, sodass man überlegen muss - zusammen mit der von Herrn Folprecht zitierten Studie, in der ebenfalls nachgewiesen wurde, dass die PET-Diagnostik bezüglich der Frage „Müssen diese Patienten operiert werden oder müssen sie möglicherweise nicht mehr operiert werden, weil sie nämlich in einem nicht mehr resektablen Zustand sind?“ eigentlich schon geklärt ist -, ob wir diese Studie zur Frage einer Differenzierung in operable versus nichtoperable Patienten tatsächlich noch brauchen. Das möchte ich generell infrage stellen.

Wenn es ums rezidivierende kolorektales Karzinom geht, wurde 2014 von Ihnen bereits eine Änderung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung beschlossen und der Nutzen der PET/CT beim rezidivierenden kolorektalen Karzinom dort schon für die ambulante spezialfachärztliche Versorgung anerkannt.

Vorsitzender Dr. Deisler: Gegen meine Stimme!

Prof. Dr. Antoch (DRG):

Gut, aber es ist anerkannt worden. - Deswegen ist es schon verwunderlich, dass in unterschiedlichen Teilen des Gesundheitssystems Dinge unterschiedlich beurteilt werden. Das heißt, ich stelle auch bezüglich der Frage nach dem rezidivierenden kolorektalen Karzinom die Notwendigkeit einer erneuten Studie infrage.

Ich möchte abschließend noch zu dem Vorschlag bezüglich der Erstellung einer Studie Stellung nehmen. Da gibt es noch einen Punkt, den ich für ganz kritisch halte. In dieser vorgeschlagenen Studie wird explizit darauf abgehoben, dass symptomatische Patienten eingeschlossen werden - das ist die Studie mit der Frage Rezidiv eines Kolonkarzinoms. Das heißt, da sollen nur Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund der klinischen Untersuchung oder ihrer Symptomatik den Verdacht auf ein Rezidiv haben. Das entspricht nicht dem klinischen Prozedere, sondern das klinische Prozedere bei den meisten Patienten ist so, dass ein Rezidiv relativ frühzeitig durch eine Änderung der Tumormarker erkannt wird und nicht anhand der Symptomatik des Patienten oder der klinischen Untersuchung.

Wenn so etwas in einer Studie steht, dann müssen wir uns keine Gedanken mehr darüber machen, ob wir hinterher überhaupt noch irgendeine Bildgebung machen, denn wenn die Patienten erst diagnostiziert werden, wenn sie symptomatisch sind, oder aber möglicherweise durch die klinische Untersuchung diagnostiziert werden, dann ist es für die meisten Patienten zu spät.

Das heißt: Wir sind einerseits der Meinung, dass wir für die beiden Fragestellungen, um die es hier geht, keine Studie mehr brauchen. Aber mit Blick auf die hier vorgeschlagene Studie möchte ich ganz klar sagen, dass das Patientenkollektiv, das hier eingeschlossen wird, nicht dem klinisch relevanten Patientenkollektiv entspricht.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herzlichen Dank. Ich schaue in die Runde. - Es gibt keine Zwischenwortmeldungen. Dann habe ich Herrn Buck als Nächsten.

Prof. Dr. Buck (DGN):

Meine Damen und Herren, ich wollte zunächst herausstellen, dass PET und PET/CT ein sehr wichtiges Werkzeug in der klinischen Onkologie darstellen, und ich hoffe, dass meine Kollegen mir da beipflichten, dass jeder, der im Tumorboard sitzt, kolorektale Patienten dort sieht, Beispiele kennt, bei denen das PET einen immanenten Wert dargestellt hat.

Ich komme aus einem Zentrum. Wir führen in Würzburg etwa 4000 PET/CT-Untersuchungen pro Jahr durch. Ich gehe in sehr viele Tumorboards, und wir erleben, welchen Impact diese Diagnostik auf das Therapiemanagement hat.

Wir wissen, dass beim Lungenkarzinom eine eindeutige Evidenz besteht. Fast jeder Patient mit Lungenkarzinom bekommt PET/CT im Rahmen der Diagnostik, auch beim Hodgkin-Lymphom ist PET/CT ein klarer klinischer Standard, wird regelmäßig bei fast allen Patienten gemacht.

Beim kolorektalen Karzinom besteht die Schwierigkeit darin, dass es die Evidenz, wie es sie beim Lungenkarzinom, bei Morbus Hodgkin gibt, eben nicht gibt. Die Datenlage ist nicht da. Wir haben es in Deutschland nicht geschafft, die entsprechende Evidenz randomisiert, kontrolliert zu belegen. Dennoch ist international der Stellenwert von PET eindeutig.

Ich bin Wissenschaftler, ich würde gerne ähnliche Studien durchführen. Meine Kollegen im Ausland lehnen solche Studien ab, weil im europäischen Ausland und in den USA PET/CT beim kolorektalen Karzinom Standard ist, gerade für die Fragen, die wir heute diskutieren, dass ich mit den Kollegen eine solche Studie national gar nicht machen kann, auch keine Forschungsmittel einwerben kann, sodass wir von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin den Standpunkt vertreten, dass eine Studie nicht mehr sinnvoll ist.

PET/CT ist in der klinischen Routine angekommen. Die Evidenz ist zwar beim kolorektalen Karzinom deutlich schlechter als bei anderen Tumoren, das möchte ich klar zugeben. Dennoch ist so viel Evidenz da - es sind auch Studien genannt worden, die klar belegen, was für einen Impact PET/CT hat, und ich sehe, dass das ähnlich wie beim Lungenkarzinom ist: dass wir in einem signifikanten Anteil von Patienten Operationen vermeiden, aber auch Operationen ausdehnen können, das ganze Therapiemanagement ändern, und es gelingt eben durch PET mit diesem

radioaktiven Traubenzucker, wo wir den Tumorstoffwechsel nutzen, um nicht nur sensitiv, sondern auch spezifisch zu erkennen, wo Metastasen sind.

Wir alle kennen die Vorteile von CT, von MRT. Aber gerade MRT reduziert spezifisch - ich hoffe, Herr Antoch stimmt mir diesbezüglich zu -, und wir können mit PET gerade bei fraglichen Strukturen besser unterscheiden, ob wirklich eine Metastase vorliegt oder nicht. Diese hohe Spezifität ist eine Besonderheit der FDG-PET/CT. Das ist einfach ein Werkzeug, das ich auch für die Patienten mit kolorektalem Karzinom nutzen möchte. Deswegen ist es wichtig, dass es in der klinischen Versorgung verfügbar ist. Gleichwohl will ich anmerken, dass nicht jeder Patient mit kolorektalem CA ein PET/CT braucht.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herzlichen Dank, Herr Buck. - Als Letztes habe ich Siemens. Sie haben das Wort, Herr Franke.

Herr Franke (Siemens):

Ich werde nicht wiederholen, was meine Vorredner gesagt haben. Ich möchte mich dem eigentlich nur anschließen, insbesondere den Ausführungen der Herren Buck und Antoch. Ich habe eher eine Frage an Sie.

Vorsitzender Dr. Deisler: Darf ich Sie gleich unterbrechen? Es ist keine Fragestunde und kein Rede- und Antwortspiel, sondern Sie haben die Möglichkeit, uns Ihre Meinung zur Kenntnis zu geben, und dann gibt es Fragen von uns - wenn das so ist - an Sie.

Herr Franke (Siemens):

Ich habe in meiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es seit 13 Jahren keine reinen PETs ohne CT mehr gibt. Das heißt, wenn heute ein Patient in die Nuklearmedizin kommt, ist eher die Fragestellung: Wird ein PET/CT oder PET/MR gemacht? PETs gibt es eigentlich nicht mehr. Die wenigen Geräte, die es gibt, stammen aus dem letzten Jahrhundert. Deswegen hätte ich die Frage gestellt, warum in den Unterlagen immer noch zwischen PET und PET/CT differenziert wird, aber ich halte mich hier natürlich an die Spielregeln und möchte damit mein Statement beenden.

Vorsitzender Dr. Deisler: Wunderbar. Herzlichen Dank dafür. Dann darf ich Feuer frei geben. - Die DKG hat sich gemeldet.

DKG:

Ich hätte eine Frage an die DGHO, die in ihrer schriftlichen Stellungnahme dargelegt hat, dass sie grundsätzlich eine Erprobung auf dem Gebiet befürwortet. Sie haben vorhin auch Ihre Limitationen genannt. Mich würde eine Sache ganz speziell interessieren, und zwar die Rekrutierungszahlen. Selbst wenn man Ihren modifizierenden Vorschlägen folgen würde: Was glauben Sie, wie lange eine solche Studie dauern würde und wie die Rekrutierungszahlen aussähen?

In Anbetracht der Tatsache, dass Sie in einem Punkt geschrieben haben, das sei deutschlandweit wahrscheinlich ähnlich unrealistisch – vielleicht sogar europaweit –, würde ich Sie fragen, wie Sie das im Gesamtkontext einschätzen.

Vorsitzender Dr. Deisler: Antwort?

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Die größte Studie, die bis jetzt zu Lebermetastasen randomisiert durchgeführt wurde, hatte untersucht: Soll man zusätzlich zur Leberchirurgie eine Chemo geben? Das ist eine sehr schwierige Fragestellung, auch dort sind 360 Patienten eingeschlossen worden. Das zeigt, dass die Möglichkeiten von prospektiven Studien immer limitiert sind. Ich denke, man muss sich bei einer solchen potenziellen Studie noch einmal über den Endpunkt einig werden, also was wir beobachten wollen. Mortalität - hatte ich schon ausgeführt - werden wir wahrscheinlich nicht beeinflussen können.

In Ihrem ersten Schritt für die Vorstudie wurde genannt, es sei relevant, erst einmal zu messen, ob man tatsächlich die Entscheidung des Arztes relevant beeinflusst. Eine andere Frage ist ja immer noch: Findet man dort, wo im PET etwas leuchtet, dann auch wirklich einen Tumor? Das kann man ja auch noch einmal fragen. Aber: Würde es die Entscheidung relevant beeinflussen?

Was ich mir vorstellen könnte, ist, dass man zum Beispiel eine Untersuchung in der Art durchführt: Man untersucht Patienten mit einem PET/CT, macht bei dieser Gelegenheit auch ein diagnostisches CT. Das heißt, man hat in dem Moment theoretisch fast alle Informationen zusammen. Man kann dann das Tumorboard lokal tagen lassen, mit oder ohne die PET-Komponente. Der Vorteil an diesen Bildern ist: Man kann sie tatsächlich transferieren. Wir hatten das vor zehn Jahren mit dieser Lebermetastasenstudie, die Herr Hohenberger genannt hatte, auch durchgeführt: Es wurde noch einmal eine Art virtuelles Tumorboard bzw. gestelltes Tumorboard gemacht, wobei der spätere Behandler noch einmal die gleichen Bilder anschaut. Man misst dort nicht hundertprozentig das Gleiche. Das muss man auch ganz ehrlich sagen, weil die Entscheidung eines Chirurgen unter Umständen anders ausfallen könnte, wenn er am nächsten Tag tatsächlich in den OP-Saal gehen muss, gegenüber der, wenn er die Entscheidung in einem etwas artifiziellen Setting trifft. Aber das wäre eine gute Möglichkeit, um tatsächlich mit ein und denselben Bildern, mit ein und demselben Patienten zu messen: Beeinflusst das die Entscheidung, ja oder nein? Es wäre auch eine sehr transparente Möglichkeit, das zu machen. Das würde zumindest diese Vorstudie erheblich vereinfachen, und man könnte dann die Daten sammeln. Das wäre eine Variante.

Für eine randomisierte Studie dann einen Teil der Patienten mit, ein Teil ohne PET? - Ich weiß nicht genau, ob man demgegenüber noch sehr viel mehr lernen würde, wenn man sich tatsächlich auf diese Entscheidung der Ärzte erst einmal kaprizierte. Da würde man ein sehr weites Feld aufmachen, also: Wann erachte ich eine Resektion einer zusätzlichen kleinen Metastase, die ich woanders noch finde, als sinnvoll und nehme die einfach bei der Operation mit, möglicherweise bei dem gleichen Eingriff? Und landet man noch sehr viel mehr in dem nicht extrem gut definierten Feld: Wann ist eine Resektion noch sinnvoll? Welche Zeitspanne möchte ich bei einem Patienten im Median haben? Wo bekommen die Patienten nach knapp einem Jahr ein Rezidiv? Das ist der Median, das heißt, die Hälfte der Patienten. Es gibt immer welche, die lange überleben, aber wir haben inzwischen auch von der

Radiofrequenzablation gelernt, dass Patienten auch profitieren, wenn sie ein Rezidiv bekommen, dass das Langzeitüberleben trotzdem besser ist. Hintergrund ist: Man kann eine Metastasen unter Umständen auch noch nach einem Jahr noch reseziieren. Das wäre eine superkomplexe Studie, die wir auch gern durchführen würden, aber bei der nicht das PET im Fokus steht.

Vorsitzender Dr. Deisler: Gibt es weitere Wortmeldungen? - Bitte.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ich glaube, wir diskutieren nicht, dass die Überlebenszeit das Wichtigste für die Patienten - auch in einem palliativen Setting - ist. Wir wissen aus den Medikamentenstudien, dass Patienten, die nach der Intervention mehr als zwölf Monate leben, keine Korrelation mehr zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben haben. Der Grund ist, dass in der Zeit, die danach kommt - das sind bei diesen Patienten Jahre -, durch andere Medikamente, andere Interventionsstrategie die Überlebenszeit ebenfalls verlängert wird, sodass Sie eine Verbesserung des Effekts haben.

Allein in den letzten zwei Jahren sind für das kolorektale Karzinom zwei Medikamente zugelassen worden, die beide die Überlebenszeit verlängern. Wenn jetzt da eine Ungleichgewichtigkeit der Gruppen darin ist, dann haben Sie in der einen Gruppe nur deswegen die Verlängerung der Überlebenszeit, weil die dieses Medikament bekommen hat.

Wenn die Immuntherapie, wie wir jetzt erwarten würden, auch beim kolorektalen Karzinom greift - dafür gibt es Hinweise, und da ist ein Ungleichgewicht -, dann haben Sie die Idee, das ist das PET am Anfang gewesen, aber es ist das gewesen, was wir nach zwei Jahren an Immuntherapie geben. Und selbstverständlich würden wir den Patienten das nicht vorenthalten, weil sie vor drei Jahren in einer PET/CT-Studie randomisiert worden sind und das nicht vorgesehen war. Das heißt, das Problem ist: Ja, man muss immer Überlebenszeit nehmen, aber Sie müssen realistische Punkte vorher greifen, sodass Sie sicher ein Ergebnis bekommen.

Vorsitzender Dr. Deisler: Danke schön. - Die KBV.

KBV:

Ich habe mir im Vorfeld der heutigen Sitzung noch einmal das Protokoll der ersten Anhörung angesehen, und summarisch würde ich sagen, dass ich den Eindruck habe, dass die Diagnostiker damals unisono pro PET bzw. PET/CT waren, während die Therapeuten wesentlich kritischer waren. Einzelne haben gesagt, es gibt nur ganz wenige Fallkonstellationen, wo ich das wirklich brauche, wenn ich ein gutes CT oder MRT schon vorliegen habe. So ein bisschen höre ich das heute auch schon wieder heraus.

Herr Hohenberger hat darauf hingewiesen, dass bezüglich des Lymphknotenstaging PET fragwürdig ist. Das kann ich gar nicht ausschließen. Andere Metastasen sehe ich regelhaft im CT oder MRT. Also jetzt zu glauben, eine Lungenmetastase entgeht mir, weil ich kein PET/CT habe, ist, glaube ich, weltfremd.

Sie haben dankenswerterweise ganz zum Schluss Ihrer Ausführungen, Herr Buck, auch gesagt: Nicht jeder braucht es - obwohl ich den Eindruck habe, in Würzburg würde es wahrscheinlich fast jeder bekommen. Aber es wäre doch schön, wenn wir anhand der jetzt gedoppelten Studie endlich Kriterien bekämen: Wer hat eine Chance, davon zu profitieren? - Und nicht dieser Multipragmatismus: Wir machen alles, was möglich ist.

Vorsitzender Dr. Deisler: Machen Sie aus Ihrer Wortmeldung noch eine Frage?

KBV:

Ich wollte nur wissen, ob mein Eindruck heute richtig ist, dass auch das wieder eine Bestätigung ist: Die Therapeuten sind eher kritisch, die Diagnostiker sind eher positiv.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Antoch hat sich gemeldet. Sie haben das Wort.

Prof. Dr. Antoch (DRG):

Ich denke, das Entscheidende ist das, was Sie auch schon gesagt haben. Lymphknoten - es würde niemand auf die Idee kommen, ein PET zu machen bezüglich der Frage Lymphknotenmetastasen beim kolorektalen Karzinom, weil wir wissen, dass es da nichts bringt. Das ist international so nachgewiesen, das macht keiner, nicht nur in Deutschland nicht, sondern international nicht.

Es kommt auf die Fragestellung an, und die zwei Fragestellungen, um die es heute hier geht, sind Fragestellungen, die in der Literatur bereits belegt sind. Nach Lymphknotenmetastasen beim kolorektalen Karzinom hat keiner gefragt, und da würde auch nie jemand ein PET machen. Ich denke, es kommt extrem auf die Fragestellung an: Wo macht ein PET Sinn und wo macht ein PET keinen Sinn? Für das Beispiel, das Sie gerade genannt haben - Lymphknotenmetastasen -, macht ein PET keinen Sinn.

Bei einem Patienten mit einem kolorektalen Karzinom - und der hat eine Lebermetastase oder zwei, die ich möglicherweise operieren würde, wenn sie gut genug liegt - ist dann die Frage zu stellen: Hat er möglicherweise irgendwo anders im Körper noch Metastasen - was ja der Fall sein kann? Da macht ein PET/CT wieder Sinn. Und das sind Patienten, die uns im Rahmen der Klinik zum PET/CT geschickt werden. Zur Frage der Lymphknotenmetastasen wird uns keiner geschickt, das macht keinen Sinn. Es ist ganz davon abhängig: Welche Fragestellung möchte man beantworten? Wenn es von der Fragestellung abhängig ist, gibt es auch keine Diskrepanz mehr zwischen dem Zuweiser und dem Bildgeber. Es ist nicht so, dass der Bildgeber alles ins PET, ins Kernspin oder ins CT schieben möchte.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Buck.

Prof. Dr. Buck (DGN):

Die Entscheidung, ob PET gemacht wird oder nicht, wird im Tumorboard gefällt, und die Entscheidung kommt vom Kliniker. Das heißt, jedes PET, das wir machen, wird vom Klinikum, vom Hämatonkologen, vom Chirurgen angemeldet, und das PET tut den Kollegen richtig weh. Das sind ja meist stationäre Patienten. Den Kollegen werden dann die Kosten nach der entsprechenden Bestimmung für das PET in Rechnung gestellt. Dennoch melden sie diese Untersuchung an, und deswegen passen die Kollegen sehr genau auf, wirklich nur die Zahl an PETs zu machen, die wirklich sinnhaft und notwendig sind. Also von daher wissen die Dienstleister, die Anforderung kommt vom Kliniker. Von daher denke ich nicht, dass wir hier unnötig oder übermäßig PET einsetzen. Im Gegenteil: Das wird wohl dosiert gemacht. Ich erlebe im chirurgischen Tumorboard, dass die Chirurgen sagen: „Wir machen eine OP, aber da sind noch andere Veränderungen da, die wir nicht einschätzen können - kleinere MR-Herde oder Knochenherde, Lungenherde -, wo wir wissen wollen, ob das Metastasen sind oder nicht!“ - Woraufhin dann der chirurgische Kollege das PET bei uns anmeldet.

Vorsitzender Dr. Deisler: Wenn ich die Rednerliste abarbeiten würde, hätte ich jetzt die DKG als Nächstes. Ich gehe einmal davon aus, dass die zwei Wortmeldungen noch da sind, um auf die Frage der KBV zu antworten. Wenn das so ist, hochwohlhörliche DKG, würde ich erst einmal die Sachverständigen insoweit hören wollen. Herrn Krempien, dann Herrn Antoch.

Prof. Dr. Krempien (DEGRO):

Aus strahlentherapeutischer Sicht kann ich nur sagen: Wir schätzen die Informationen, die wir dadurch zusätzlich gewinnen, als sehr hoch ein. Das ist nämlich genau die Antwort, die hier schon kam. Da geht es nämlich wirklich um die Frage: Sind das nur ein oder zwei oder mehr? - Für uns ist das entscheidend zu wissen, denn dann macht die lokale Behandlung eigentlich keinen Sinn, und das ist die Frage, die es zu klären gilt. Bei der Definition bzw. der Indikationsstellung für eine Lokalthherapie oder nicht in einer metastasierten Situation hilft uns das PET häufig entscheidend weiter.

Vorsitzender Dr. Deisler: Danke schön. Noch einmal Herr Antoch.

Prof. Dr. Antoch (DRG):

In Ergänzung zu dem, was ich gerade gesagt hatte und was auch Herr Buck gesagt hat: Sie sind hier in der komfortablen Lage - mit Blick auf die Zuweiser -, dass wir Zuweiser und - ich nenne es einmal so - Bildgeber haben. Die Bildgeber machen keine Selbstzuweisung. Weder der Nuklearmediziner noch der Radiologe weist sich selber zu, sondern wir sind sowohl in der Klinik als auch im ambulanten Bereich auf Zuweisung durch die Zuweiser angewiesen. Das heißt, das Risiko, dass wir jetzt selbst auf die Idee kämen, überall PET/CTs zu machen, besteht nicht. Das heißt, wenn Herr Hohenberger nicht schicken will, dann schickt er nicht. Das ist eine sehr komfortable Situation, in der Sie sich hier befinden. Die Wahrscheinlichkeit, dass wir uns selbst Patienten zuweisen, weil wir zum Beispiel eine eigene Therapiestation in

der Radiologie haben, gibt es nicht. Das wird Ihnen nicht passieren. Im ambulanten Sektor wird Ihnen das auch nicht passieren.

Vorsitzender Dr. Deisler: Jetzt darf ich die DKG bitten, ihre Frage zu stellen.

DKG:

An diesen Sachverhalt anknüpfend und auch meine Frage von vorhin auffangend: Ich habe eine Frage bezüglich des klinischen Settings. Also ich stelle mir das so vor, dass Sie Patienten haben - wir sprechen hier nur von der Rezidivsituation -, die ein gesichertes Rezidiv oder einen sehr hohen Verdacht auf ein Rezidiv haben. Die bekommen in der Regel eine konventionelle Diagnostik, und erst dann, wenn man sich nicht ganz sicher ist, ob es Fernmetastasen gibt, kommen die überhaupt für ein PET/CT infrage, um die weitere Therapie durchzuführen.

Meine Frage lautet: Wenn Sie sich Ihre Zahlen vor Augen führen - natürlich können Sie mir keine konkreten Zahlen nennen, ich weiß, dass es bei einer Rezidivsituation generell sehr schwierig ist, Zahlen zu nennen -, was glauben Sie denn, wie realistisch es ist, eine solche Studie deutschlandweit zu initiieren? Mit welchen Fallzahlen ist zu rechnen, und wie lange würde sie dauern?

Vorsitzender Dr. Deisler: Antwort?

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Ich überlege gerade, wie viele Patienten wir bei uns einschließen könnten. Ich denke, wir würden auf nicht mehr als zwei im Monat kommen. Wenn man diese Umfragen macht, „was glauben Sie, wie viele Patienten Sie rekrutieren können?“ Es ist sehr schlau, die Zahl als Erstes durch drei zu teilen, wenn man die Zahlen von allen bekommt. Dann hat man eine ungefähr realistische Planung, weil wir alle zu Selbstüberschätzung neigen.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Hohenberger hat sich noch gemeldet.

Prof. Dr. Dr. Hohenberger (DGK):

Was Sie geschildert haben, ist genau die Situation. Bei den Leitlinien ist vermerkt: Es **kann** ein PET gemacht werden. Dieses Wort ist wohl gewählt worden - ich war bei der Erarbeitung dieser Leitlinien für Diagnostik und chirurgische Therapie verantwortlich -, weil wir keine klaren Kriterien haben, wann genau das PET indiziert ist.

Die Situation ist so: Ich denke, das Ausgangskrankengut sind Patienten, bei denen die Indikation für eine Metastasenresektion gestellt worden ist, basierend auf den konventionellen Untersuchungen - was auch immer -, ohne PET. Und dann ist die Frage: Was liefert PET zusätzlich und wann gibt es einen Therapieentscheid? Also im Prinzip stehen als Summe der verfügbaren Patienten alle die an, bei denen die Indikation zur Metastasenresektion gestellt worden ist, und natürlich gibt es unterschiedliche Indikationen. Der eine ist streng und der andere weniger streng.

Aber wenn Sie von Versorgungserhebungen reden wollen, dann müssen Sie dies mit berücksichtigen und einfach landesweit die Patienten nehmen.

Zur Schätzung, wie viele Metastasen in Deutschland kolorektal reseziert werden: Das sind weit über einige Hundert, an die Tausend vielleicht. Das ist das Krankengut, das Sie bräuchten, und die sind ja schon vorselektiert. Das heißt, dort ist die Komorbidität berücksichtigt worden für Ihre Sektion, es ist die fassbare Fernmetastasierung berücksichtigt worden, die lokale Operabilität. Und das ist das Ausgangsgut.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Folprecht hat sich noch einmal gemeldet.

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Allerdings ist die Anzahl der Studienzentren, die Sie da zur Verfügung hätten, automatisch begrenzt. Sie brauchen ein großes Zentrum, weil dort ein PET da sein muss. Wenn da vorher eine Überweisung ist, wird das de facto am Ende nicht passieren. Dann fallen Ihnen am Ende Patienten aus irgendwelchen logistischen Gründen heraus. Das heißt, Sie können erst einmal nur Patienten nehmen, die an den mehr oder weniger Unikliniken und - die gleiche Anzahl noch einmal - ähnlich großen Krankenhäusern zugewiesen worden sind.

Wir unterhalten uns jetzt nicht darüber, dass jeder Patient, bei dem man dort operieren möchte, nachher in die Studie soll; das ist ja unsinnig. Das ist nicht das, wie wir Patienten im Moment zum PET zuweisen. Und wenn man all diese Patienten hineinnehmen würde, wäre die Zahl höher, aber dann verwässert man das völlig. Sondern wir unterhalten uns nur über die, bei denen man tatsächlich nachher noch einen Katalog machen und sagen würde: Gut, das sind strittige Fragen, die man per PET klärt. - Und da, wie gesagt, ist mit wesentlich mehr als 60 oder 100 Patienten pro Deutschland und Jahr zu rechnen. Das ist unrealistisch. Vielleicht reicht es ja in diesem artifiziellen Setting. Also wenn man jetzt einfach 200 PET/CT-Untersuchungen sammelt, gut dokumentiert, so aufbereitet, dass man sie noch einmal zentral anschauen und sich dann die Frage stellen kann: War das jetzt diese exemplarische Sammlung von Patienten? Hat das dort tatsächlich die Entscheidung beeinflusst? Und wie sieht man das, wenn man das noch einmal reviewt? Das kann ich mir sinnvoll vorstellen, wenn das als patientenrelevanter Endpunkt hier angesehen wird. Man wird natürlich bei den Patienten auch nebenbei mit erfassen wollen, wie lange sie leben - es wäre schade, das nicht zu tun, wenn man schon so viele Daten hat - und was weiter mit ihnen passiert ist. Aber vorherzusagen, ob das PET die Mortalität beeinflusst, geht nicht. Aber die Beantwortung der Frage, ob es da eine sinnvolle Entscheidungsänderung gegeben oder nicht, wäre mit einer solchen Patientenzahl unter Umständen möglich.

Vorsitzender Dr. Deisler: Die DKG.

DKG:

Um das Ganze noch einmal zu betonen: Es ist ja eine Rezidivsituation, in der wir uns befinden, und das sind ja klinisch und auch in der Morphologie und in der Anatomie und Pathologie dann durchaus extrem heterogene Patienten. Die haben teilweise

schon Krankengeschichten hinter sich mit unterschiedlichen Vorbedingungen, auch durchaus abseits der Onkologie. Inwieweit glauben Sie, dass Sie überhaupt diese sehr heterogene Situation später soweit auch mit den Zahlen standardisieren können, dass Sie da im Grunde genommen auch eine gewisse Gruppengleichheit sicherstellen können? Das spielt ja nachher auch eine Rolle bei der Zahl der Patienten, die Sie einschließen müssen. Das hat mich auch noch einmal bewegt. Denn eine Metastase, die Sie da detektieren, kann ja plötzlich in der Lunge liegen, sie kann aber auch ganz woanders liegen. Das sind ja auch Fragen: Müssen dann in beiden Gruppen bestimmte Mengen an diesen Metastasen sein, wenn in der einen Gruppe dann mehr sind, die Lungenmetastasen gefunden haben, in der anderen aber wieder andere Metastasen? Das sind ja alles Punkte, die am Ende dazu führen, dass die Gruppen sehr ungleich werden könnten. Wie sehen Sie das in Bezug auf die Fallzahlen und überhaupt, um das Ganze handelbar zu machen, auch hinsichtlich der Aussagekraft hinterher?

Vorsitzender Dr. Deisler: Wen drängt es zu antworten? Denn ich habe noch Herrn Wörmann noch auf der Rednerliste. - Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ich kann das, glaube ich, zusammenfassen. Die Frage ist nicht neu für uns. Die Frage ist: Es geht um die Präspezifikation relevanter prognostischer Faktoren. Das läuft so, dass Faktoren, die an sich schon bekannt, prognostisch relevant sind - Sie haben es gesagt: zum Beispiel pulmonale Metastasierung oder Allgemeinzustand - aber nur die, die präspezifiziert bekannt sind -, Stratifikationsmerkmale sind. Das heißt, Patienten werden so randomisiert, dass die Stratifikationsmerkmale in beiden Gruppen gleich verteilt sind. Das ist trotzdem noch eine große Herausforderung, aber wir müssen es nicht für diese Frage neu erfinden. Das wäre identisch mit dem, was wir für Medikamentenstudien auch machen würden, wo diese Stratifikation hineinkommt. Ein typisches Beispiel ist, wenn das Alter relevant wäre. Es gibt Krankheiten, wo das Geschlecht relevant ist, dafür muss man stratifizieren, wenn es so ist, zum Beispiel auch bei der Vortherapie.

Die Antwort, die ich vorhin noch geben wollte: Ich glaube, dass, wenn wir über die Zahlen reden, wir vielleicht nicht nur über die operablen reden sollten, sondern wir müssen einfach auch realisieren, dass sich Patienten heute manchmal für andere lokale Therapien entscheiden. Dazu müssen lokale Maßnahmen, die nicht rein chirurgisch dazu sind, zumindest in die Zahlenberechnung einbezogen werden.

Prof. Dr. Dr. Hohenberger (DGK):

Nein, weil die Ablation ein ganz anderes Komplikationsmuster und Aufwand hat als die Operation. Es wird ja beides oft kombiniert. Also wenn man eine möglichst klare Aussage treffen will, dann wird am härtesten der Patient diagnostiziert, wenn eine Operation ansteht, bei weitem nicht bei der Ablation. Die Ablation wird auch unter Umständen unter symptomatischen Gesichtspunkten - palliativen - gesehen, die Chirurgie nie.

Vorsitzender Dr. Deisler: Die DKG.

DKG:

Ich wollte da nicht missverstanden werden. Natürlich geht es um diese Stratifikationsinstrumente, aber die Frage ging eher dahin, ob das nicht ein in dieser Hinsicht durchaus sehr anspruchsvolles Patientensetting ist - anders als beispielsweise in der Primärsituation. Es ist ja auch keine Überraschung, dass es in der Regel immer viel mehr Studien zur Primärtherapie oder Primärsituation als zur Rezidivsituation gibt.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Folprecht.

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Die Tatsache, dass es so viele Jahre, nachdem das PET zur Verfügung stand, noch nicht eine so gute Studie gibt, die jetzt alle hier Anwesenden zweifelsfrei überzeugt, zeigt ja, dass es nicht mit geringem Aufwand möglich ist, eine sehr gute Studie zu machen, ansonsten wäre die wahrscheinlich schon da. Ich stimme jedoch völlig mit Ihnen darin überein, dass das eine sehr komplexe Studie ist, insbesondere bezüglich der Frage: Was wird zusätzlich behandelt? - Eine Lungenmetastase sieht man ja im normalen CT besser als im PET. Aber wenn eine zusätzliche Metastase irgendwo anders ist, wird die mitreseziert oder operiere ich den Patienten nicht. Das wird man hinterher sehen müssen. Ich glaube, dass es deswegen für diesen ersten Teil der Studie am einfachsten ist, ein und denselben Patienten zu betrachten, einmal das Tumorboard gegenüber dem PET-Ergebnis zu verblinden und das nachher noch einmal zu machen - mit PET-Ergebnis - und zu schauen, ob man unterschiedliche Ergebnisse erhält. Das könnte man auch mit verschiedenen Tumorboards machen, wenn man nicht das Vorher-Nachher haben möchte, mit verschiedenen Teams. Ich glaube, dass man dafür so zu einem Ergebnis kommt.

Zur Randomisation: So etwas kann man machen. Ich fürchte, dass das für einen randomisierten Vergleich, bei dem man nicht den intraindividuellen Vergleich hat, was statistisch einfacher ist, sondern tatsächlich zwei Gruppen, eine sehr viel komplexere Situation ist, und dann spielen genau die Probleme eine große Rolle, die Sie gerade genannt haben.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Buck hat sich noch gemeldet.

Prof. Dr. Buck (DGN):

Es gibt da schon randomisierte Studien, die Ruers-Studie ist angesprochen worden, die methodische Schwächen hat, daraus kann man lernen. Ich denke, dass wir technisch eine Studie aufsetzen können, die diese Fragen auch wirklich suffizient beantworten kann.

Die Sorge, die ich habe, ist, dass wir doch relativ schlecht rekrutieren, nämlich deshalb, weil die Patienten - wenn ich jetzt für mein Zentrum spreche - eben PET als Standard haben. Das heißt, wenn die in die Studie kommen, wird etwas weggelassen. Das muss ich dem Patienten vermitteln und muss durchaus davon ausgehen, dass er sagt: Nein, ich will das PET lieber trotzdem haben. - Wir werden

das dem Patienten nicht verkaufen können, auch nicht dem klinischen Partner. Auch die Praxen, die uns in der Region zuweisen, haben uns als Standard anerkannt. Wir haben das bei Melanomen so erfahren, wo mir die Kliniker einfach sagen „Nein, mit PET/CT bist du besser als mit CT, das ist eine Zusatzinformation. Das ist anerkannt für uns. Wir lassen das nicht weg und geben den Patienten nicht in die Studie hinein.“ Oder es ist so, dass der Patient da nicht mitmacht. Das sind die Kritikpunkte, die ich da noch sehe.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Krempien.

Prof. Dr. Krempien (DEGRO):

Ich denke, der entscheidende Punkt ist doch: Kann ich durch die zusätzlichen Informationen entweder dem Patienten etwas ersparen oder enthalte ich ihm ohne diese zusätzlichen Informationen etwas vor, was er eigentlich braucht?

Der Ansatz, dass man mit dem PET/CT beide Untersuchungen hat, wie hier angesprochen ist, sodass man gegebenenfalls sowohl die Information über das CT und die Zusatzinformation über das PET hat und das zu einer Änderung des Vorgehens führt, halte ich für einen durchaus sinnvollen Ansatz. Dadurch kann man auch die Vorstudie vernünftig machen.

Ich denke schon, dass es auch sinnvoll ist, weil die Frage ist ja eigentlich nicht „Operiere ich oder nicht?“, sondern „Ändere ich das Therapievorgehen durch die zusätzlichen Informationen?“, sodass man durchaus auch andere lokalablativ Verfahren dort einschließen sollte, die häufig auch in Kombination sind. Denn die Frage ist: Ändert sich durch eine potenzielle Zusatzinformation etwas in unserem Vorgehen?

Vorsitzender Dr. Deisler: Der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband:

Noch eine Frage - ich denke primär an Herrn Folprecht, ohne das jetzt exklusiv machen zu wollen, und zwar: Nach meinem Verständnis ist jetzt ein bisschen durcheinandergegangen, was für eine Art Studie jetzt welche Rekrutierungsprobleme hat oder nicht. Ich meine verstanden zu haben, dass gerade für die Vorstudie, die in unserem Sinne auch dazu dienen soll, noch einmal die Patientenklientel für eine mögliche Hauptstudie zu fokussieren, jetzt keine besonderen Rekrutierungsprobleme da sind, weil man ja etwas größer, breiter herangeht und im Grunde genommen ja nach einer Spezifizierung sucht. Das wäre die eine Frage.

Die sich daran anschließende Frage: Kann in dem jetzt vorliegenden Konzept noch etwas geändert werden in Bezug auf die vielleicht schon zu stark fokussierte Fragestellung - auch in der Vorstudie -, um das breit genug aufzustellen, was sowohl die Rekrutierung betrifft als auch die bessere Klärung der nach meinem Verständnis doch sehr heterogene, sehr komplexe Einzelfrage? Besteht diese Möglichkeit?

Vorsitzender Dr. Deisler: Herr Folprecht.

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Ich würde gegenüber dem Vorschlag, der momentan da ist - alle Patienten, bei denen der Primärtumor reseziert ist, die aber in irgendeiner Weise Metastasen haben -, empfehlen, das Kollektiv etwas anders wählen. Als Allererstes glaube ich, dass es sinnvoll ist, näher an die klinische Realität der jetzigen Zuweisung heranzugehen. Das heißt, man macht vorher zumindest ein CT und schaut und schließt dort schon einmal die Patienten aus, bei denen anhand des normalen CTs feststeht, dass man die Patienten ohnehin nicht operieren kann.

Ich halte auch das Vorgehen, vorher ein Tumorboard zu haben, für höchst sinnvoll, und sich dann zu fragen: Bei welchen Patienten möchte man jetzt etwas ändern? Ich glaube, dass man den Katalog, diese Kriterien auch spezifizieren kann, indem man die Anzahl der Metastasierungsorte zum Beispiel, die vorher bekannt sind - oder Anzahl der Metastasen im konventionellen CT -, von vornherein begrenzt. Ich würde dringend empfehlen, auch solche Fragen wie allgemeine Operabilität hineinzunehmen. Ich würde auch dringend empfehlen, die Vorstellung an ein Tumorboard mit einer gewissen Expertise zu knüpfen, um da auch näher an die Realität heranzukommen, wenn das Ihre Frage beantwortet.

Zweitens, die Rekrutierungsprobleme: Wenn Sie nachher diese so gestellten Indikationen vergleichen, kann ich mir vorstellen, dass man da für eine Vorstudie tatsächlich genügend Patienten hat, dass man diese Studie in einem vernünftigen Zeitraum beenden kann, mit ein bis zwei Jahren Rekrutierung. Ich muss zu bedenken geben, dass das eine Studie ist, bei der man explizit das PET als Fragestellung betrachtet. Das heißt, wenn man das Bundesamt für Strahlenschutz fragt, wird es wahrscheinlich sagen, dass es zuständig ist - zusätzlich zu dem anderen behördlichen Aufwand. Das heißt, wenn man jetzt die Entscheidung treffen würde, die Studie zu starten, würde sie vermutlich Anfang 2017 den ersten Patienten rekrutieren können. Man hätte vermutlich frühestens Ende 2018 die kompletten Daten und könnte entsprechend später die Studie komplett auswerten bezüglich der Frage, ob es die Entscheidung beeinflusst. Sehr viel sportlicher wird man es wahrscheinlich nicht hinbekommen.

Vorsitzender Dr. Deisler: Herzlichen Dank. - Die DKG.

DKG:

Herr Folprecht, ich habe eine Nachfrage, weil Sie das gerade sehr auf die Vorstudie bezogen haben. Gesetzt den Fall, wir haben jetzt diese Vorstudie, wie Sie es gerade vorgeschlagen haben: Schließen wir mit dem Ergebnis dieser Vorstudie eine Evidenzlücke, die wir jetzt haben?

Prof. Dr. Folprecht (DGHO):

Mit dieser Vorstudie wüssten wir, ob die Entscheidungen beeinflusst werden. Ich glaube, das hat man retrospektiv an verschiedenen Studien bereits gezeigt. Die Frage wäre dann, in die prospektive Studie zu gehen, wenn man das zweistufig macht, so wie das jetzt vom GBA vorgeschlagen wurde.

Ich glaube, man würde natürlich ein Stück Evidenz dazu beitragen: Eine prospektive Vorstudie, man hätte ein unabhängiges Board. Die Frage ist, ob das jetzt alle als relevant erachten. Ich weiß es nicht genau. Wenn man nachher darauf basierend eine Studie designet, braucht man wieder mindestens ein Jahr zur Vorbereitung und hat dann eine Studie, bei der man jetzt nicht genau weiß, wie sie ist. Ich meine, sie würde in fünf, sechs Jahren beginnen.

Was ich zu bedenken gebe, ist: Bei drei Studien zur perioperativen Therapie von Lebermetastasen wurde in den letzten Jahren die Rekrutierung vorzeitig beendet, weil die halt zu schlecht war. Das heißt, die von vielen Klinikern als interessanter erachtete Frage wäre: Was ist wirklich Resektabilität? Dazu trägt das PET nach Meinung vieler bei. Ich persönlich bin mir nicht ganz sicher, ob jetzt vom Kostenaspekt bei diesen Patienten mit den Medikamentenkosten, Kosten für die Operation die PET-Kosten, wenn man eine Vorselektion anhand solcher Tumorboards macht, wie ich gerade gesagt habe, und nur die zuweisen darf, dann die PET-Kosten in den Gesamtbehandlungskosten einen relevanten Stellenwert bilden. Das müssen Sie beurteilen. Aber von vielen Klinikern wird im Moment, glaube ich, viel stärker als relevant erachtet: Was bestimmt unsere Resektabilität, wie viele Metastasen sind das? Haben wir zusätzliche molekulare Marker, die wir finden können? - Das ist ein Feld, in dem wir dringend Forschung bräuchten, in dem es auch hochinteressant wäre, das PET mit einzubinden. Die reine PET-Fragestellung wäre jetzt nichts, was man nachher in drei, vier Jahren hochrangig publizieren könnte. Das muss man auch sagen, dass das dann nicht besonders beachtet würde. Das würde sicher auch den persönlichen Enthusiasmus - ohne dass das jetzt jemand boykottiert - bremsen, da würde keiner extrem viel Freizeit hineinstecken, um nachher die Studie extrem schnell zum Laufen zu bekommen. Ich glaube, da muss man auch realistisch sein. Dafür müsste man die noch interessanter machen. Wenn man jetzt ansonsten fragt „Wie verhalten sich verschiedene Tumorboards in der Frage der Resektabilität?“ und solche zusätzlichen Fragen mit in dem Budget geklärt werden können, dann würde man die Studie anreichern, und dann wäre es möglicherweise auch für die Beteiligten interessanter und hätte auch einen Effekt auf die Rekrutierung.

Vorsitzender Dr. Deisler: Ich habe noch Herrn Wörmann und Herrn Antoch auf der Rednerliste.

Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Eine kurze Zusammenfassung: Das Risiko, das Sie eingehen, ist, dass bei der deutschen Vorstudie herauskommt, dass die Daten ähnlich wie die in Liverpool sind, mit dem Risiko, dass die Daten in Deutschland etwas schlechter sind, weil wir den Nebenweg haben, dass das PET/CT sowieso durchgeführt wird.

Prof. Dr. Antoch (DRG):

Ich persönlich glaube, dass der Wissenszugewinn durch diese sogenannte Vorstudie relativ umschrieben ist, weil wir die Daten eben aus Liverpool haben und es zu dem Thema verschiedene andere wohlretrospektive Arbeiten gibt, nicht prospektiv. Das heißt, der Vorteil wäre, es wäre eine zusätzliche prospektive Arbeit, aber der Wissenszugewinn wäre vermutlich relativ bescheiden.

Wir reden immer noch von einer Vorstudie. Eine Vorstudie bedingt ja, dass es dann eine definitive Studie gibt. Und wenn man in den Antrag von GKV und KBV hineinschaut, stellt man fest, dass diese Hauptstudie vom Design her so ist, wie wir das bereits vor zwei Jahren diskutiert haben, nämlich mit einem Endpunkt Überleben. Ich denke, den Endpunkt Überleben mit den entsprechenden Nachteilen, mit Blick auf die sich sehr schnell ändernde Therapie haben wir heute ausreichend diskutiert. Das heißt, selbst wenn wir diese Vorstudie machen, die uns relativ wenig zusätzliche Informationen bringen wird, ist die Frage: Wie sieht denn dann die Hauptstudie aus? - So wie sie da steht, macht es keinen Sinn.

Vorsitzender Dr. Deisler: Gibt es weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall. Dann darf ich mich bei Ihnen für Ihre interessanten Wortbeiträge herzlich bedanken. Ich habe gehört, Sie kommen sogar von weither, um uns hier Rede und Antwort zu stehen. Herzlichen Dank dafür insgesamt. Ich wünsche Ihnen eine unfallfreie Nachhausefahrt, dass Sie wieder gesund an Ihren Arbeitsplatz zurückkommen. Die erste Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 12:15 Uhr