

Positronenmissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag D06-01B
Version 1.0
Stand: 28.02.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01B

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen	4
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	4
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	8
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	9
4.3.1 Begrüßung und Einleitung	9
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Indikationserweiterung für den Ohrbereich	11
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Studiendesigns im Bereich „unbekannter Primärtumor“	14
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Ist die Bestrahlungsplanung anhand von PET oder PET/CT ein geeigneter Surrogatparameter?	32
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Ausschluss von Studien	39
4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	49
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EbM	Evidenz-basierte Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Integration von PET (Positronenemissionstomographie) und CT (Computertomographie) in einem Untersuchungsgerät
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 09.08.2010 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1 vom 02.08.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.09.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 28.09.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. (Stand 10/2006) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009). Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Kehlkopferierten e. V.	Kukla, Jens-Uwe, Dr. oec.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Pfeifer, Renate	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Eilles, Christoph, Prof. Dr. med	nein	nein	ja	ja	nein	nein
	Hellwig, Dirk, Prof. Dr. med. Dipl. Phys.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft	Neumeyer-Gromen, Angela, Dr. PH	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Rüther, Klaus, Prof. Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Es wurden keine Stellungnahmen durch Privatpersonen abgegeben.

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Kunz, Regina, Prof. Dr.	nein							
Raatz, Heike, Dr.	nein							

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/09) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma³ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut⁴ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁵ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁶

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

³ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

⁴ Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

⁵ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁶ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Ernst, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Hellwig, Dirk, Prof. Dr. med.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Janßen, Inger	IQWiG
Kotzerke, Jörg, Prof. Dr. med.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Kukla, Jens-Uwe, Dr. oec.	Bundesverband der Kehlkopferierten e. V.
Kunz, Regina, Prof. Dr.	Basel Institut für klinische Epidemiologie, Universitätsspital Basel
Neumeyer-Gromen, Angela, Dr. PH	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Pfeifer, Renate	Bundesverband der Kehlkopferierten e. V.
Raatz, Heike, Dr.	Basel Institut für klinische Epidemiologie, Universitätsspital Basel
Rüther, Klaus, Prof. Dr. med.	Deutsche Krankenhausgesellschaft
Sauerland, Stefan, PD Dr.	IQWiG
Scheibler, Fülöp, Dr.	IQWiG
Schröder-Günther, Milly, Dr.	IQWiG
Sturtz, Sibylle, Dr.	IQWiG
Windeler, Jürgen, Prof. Dr. med.	IQWiG

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Indikationserweiterung für den Ohrbereich
TOP 2	Studiendesigns im Bereich „unbekannter Primärtumor“
TOP 3	Ist die Bestrahlungsplanung anhand von PET oder PET/CT ein geeigneter Surrogatparameter?
TOP 4	Ausschluss von Studien
TOP 5	Sonstiges

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 28.09.2010, 13:30 bis 15:35 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zur wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht zur PET und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren. Die Besetzung bei dieser Erörterung ist ähnlich derjenigen bei der vorigen Erörterung. Trotzdem möchte ich einige notwendige Vorbemerkungen machen.

Als wichtigsten Punkt möchte ich darauf hinweisen, dass diese Erörterung stenografisch und elektronisch aufgezeichnet und dass das Wortprotokoll veröffentlicht wird. Sie sind in Ihren Einladungen darauf hingewiesen worden. Mit Ihrem Erscheinen erklären Sie implizit Ihr Einverständnis, dass Sie mit dieser Regelung einverstanden sind. Ich muss Sie darauf hinweisen, dass Sie, falls Sie dies nicht wollen, an dieser Erörterung nicht teilnehmen dürfen. In diesem Zusammenhang bitte ich Sie, um es dem Stenografen zu erleichtern, vor jedem Wortbeitrag kurz Ihren Namen zu nennen, damit die Zuordnung Ihrer Bemerkungen zuverlässig funktioniert.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung zur Verfügung gestellt. Die Erörterung dient dazu, Fragen zu klären, die sich für das Institut aus den eingegangenen Stellungnahmen ergeben haben, die wir im Detail gelesen, bewertet und berücksichtigt haben. Die wesentlichen Fragen sind unter den ersten TOPs aufgelistet. Unter dem letzten TOP „Verschiedenes“ besteht Gelegenheit, weitere Punkte zu erörtern, die über diese Fragen hinausgehen und die von übergeordnetem Interesse sein könnten.

Haben Sie zur vorliegenden Tagesordnung Anmerkungen oder Ergänzungswünsche? – Herr Rüther.

Klaus Rüther: Uns hat ein wenig gewundert, dass Sie auf einen ganz wesentlichen Punkt, den wir in unserer Stellungnahme zum Thema gemacht haben, mit der Tagesordnung nicht reagiert haben. Bevor wir das alles unter „Verschiedenes“ subsumieren, wäre es sinnvoll, das zu hinterfragen. Es geht um die Ausschlussgründe von Publikationen – ähnlich wie heute Morgen. Aber wir haben Ausschlussgründe zum Teil nicht verstanden. Bei diesen 900 Publikationen war das bei einer so erheblichen Anzahl von Arbeiten der Fall, dass ich das für einen relevanten Punkt halte. Ich weiß nicht, ob Sie geplant haben, das unter „Verschiedenes“ abzuhandeln.

Inger Janßen: Wir haben uns das natürlich angeschaut. Sie hatten eine relativ große Anzahl von Studien, die Sie benannt haben, die wir im Volltext ausgeschlossen haben. Die DGN hatte auch mehrere Studien benannt. Das sind insgesamt zu viele Studien, um sie im Rahmen einer solchen Erörterung zu besprechen.

Wir werden sie natürlich würdigen, darauf eingehen, das in den Abschlussbericht aufnehmen und detailliert darstellen, warum wir oder warum wir nicht Sachen ausgeschlossen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Trotzdem halte ich das für einen wichtigen, auch generellen Punkt – abgesehen von den Einzelstudien, um die es möglicherweise geht. Wir hatten aufgeführt, dass von den 901 genannten Studien über 200 aus folgendem Grund ausgeschlossen wurden: kein PET oder kein PET/CT. Wir haben diese 200 Studien natürlich nicht alle geprüft. Aber fast alle Stichproben – das ging Ihnen wahrscheinlich auch so – stimmten damit nicht überein. Das ist natürlich ein Kardinalproblem.

Inger Janßen: Direkt dazu: Das ist ein Punkt, den wir sehr ausführlich in der Würdigung darstellen werden. Er ist relativ leicht erklärbar. Wir haben das Problem, dass wir versucht haben, in dieser Liste eine Kurzzusammenfassung des jeweiligen Ausschlussgrundes darzustellen. Wir haben nicht nur „E2“ hingeschrieben, sondern auch versucht, etwas Textliches dahinter zu schreiben.

Wir haben uns das auch angeschaut. Das ist vielleicht zu knapp formuliert gewesen. Bislang steht da nur: „keine Prüfung der PET bzw. PET/CT“. Unter diesen Ein- bzw. Ausschlusskriterien ist aber auch im Bericht definiert, dass wir zum einen entweder die PET oder die PET/CT und dann eine Vergleichstechnologie und einen validen Referenzstandard fordern. Das ist alles in den Einschlusskriterien im Bericht und in der Methodik so definiert. Wegen dieser Gründe sind diese Treffer ausgeschlossen worden. Natürlich werden wir das erweitern und darstellen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig, bitte.

Dirk Hellwig: Ich möchte einen organisatorischen Vorschlag machen. Wir befinden uns plötzlich mitten in der Diskussion. Wir sehen schon: Der Ein- und Ausschluss von Studien und auch Suchstrategien sind ganz wichtige Punkte. Deswegen ist mein Antrag, die Tagesordnung zu erweitern um den Punkt „Suchstrategien sowie Ein- und Ausschluss von Studien“.

Moderator Jürgen Windeler: Ich will mich diesem Wunsch im Grundsatz nicht verschließen. Üblicherweise umfasst diese Tagesordnung die Punkte, bei denen aufseiten des Instituts Unklarheiten bestehen. Diese Unklarheiten bestanden an diesem Punkt, wie Frau Janßen gerade beschrieben hat, bei diesen Ausschlusskriterien nicht. Sie hat auch beschrieben, warum dies der Fall war.

Ich weise auch darauf hin, dass wir all diese Punkte in der gerade abgeschlossenen Erörterung klären konnten, sodass ich zuversichtlich bin, dass uns das hier auch gelingt. Wir können gern einen weiteren Tagesordnungspunkt „Ausschluss von Studien“ als TOP 4 aufnehmen. Dabei ist klar – Sie haben das gerade beschrieben –, dass wir in dieser Sitzung nicht alle Studien einzeln durchgehen können. Wir können das Problem eher generell erörtern. Den bisherigen TOP 4 „Verschiedenes“ verschieben wir dann auf TOP 5, wenn Ihnen das recht ist.

Gibt es weitere Fragen dazu oder Ergänzungswünsche zur Tagesordnung? – Das ist nicht der Fall. Aber Frau Neumeyer-Gromen hat sich gemeldet.

Angela Neumeyer-Gromen: Ich möchte vorschlagen, eine Vorstellungsrunde zu machen, da sich die Anwesenheit seit der letzten Erörterung geändert hat.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn das gewünscht wird, können wir das gern machen.

(Alle Anwesenden stellen sich kurz mit Namen, Institution und Funktion vor.)

Wir kommen nun zum ersten Tagesordnungspunkt. Frau Janßen.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Indikationserweiterung für den Ohrbereich

Inger Janßen: Wir haben uns bei der Erarbeitung der Einschlusskriterien an den Konkretisierungsvorschlägen des G-BA und an den aktuellen Leitlinien orientiert. Hier wird typischerweise der Ohrbereich nicht als Indikation für Kopf- und Halstumoren aufgeführt.

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass dieser Bereich in den vorliegenden Bericht aufgenommen werden sollte. Unsere Frage lautet daher: Sollte der Ohrbereich mitbetrachtet werden? Welche Relevanz hat die PET für diesen Bereich?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kukla.

Jens-Uwe Kukla: Wir haben uns das reiflich überlegt. Der Ohrbereich ist in der gesamten Indikationsliste nicht mehr enthalten. Deshalb wäre das sehr zu überlegen. Wenn wir das jetzt herausnehmen, hängt er völlig in der Luft.

Aber es gibt genauso Ohrkarzinome wie auch Nasopharynxkarzinome usw. Deshalb ist sehr zu überlegen, was man mit diesen Karzinomen macht. Schiebt man sie bis zum Sankt-Nimmerleins-Tag oder sagt man, weil das an verschiedenen Universitäten doch sehr unterschiedlich gehandhabt wird, man nimmt sie hinein, denn dann hat man sie ein für alle Mal drin?

Moderator Jürgen Windeler: Danke schön. – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Die DGN sähe es lieber, nicht eine weitere Indikation gesondert zu betrachten. Wir haben insgesamt 14 Verfahren und fänden es schön, wenn wir in absehbarer Zeit dahin kommen könnten, Tumore in diejenigen zu unterteilen, die FDG speichern, und diejenigen, die es nicht tun. Bei denen, die es tun, kann man dann eine bestimmte Methodik in der Diagnostik anwenden, bei den anderen nicht. Auch bei der Untergliederung der Resttumore hätte man vielleicht an der einen oder anderen Stelle noch differenzierter vorgehen können. Wir wünschen uns das nicht, sondern ein baldiges Ende.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Äußerungen dazu?

Klaus Rüther: Aus G-BA-Sicht ist es problematisch; aber dazu werden Sie vielleicht auch noch Stellung nehmen. Man muss einfach berücksichtigen, wie der Auftrag an das IQWiG war. Das ist das Problem. Aber ich halte es für wichtig, dass diese Notwendigkeit, die von Patientenseite gesehen wird, auch aufgenommen wird.

Dirk Hellwig: Rein formal kann ich Herrn Kukla nur beipflichten, denn im „Bundesanzeiger“ kann man lesen, dass der vom Gemeinsamen Bundesausschuss an das IQWiG ergangene Auftrag von Kopf- und Halstumoren spricht. Am Kopf sind zwei Ohren, also gehört das nach meinem Verständnis auch dazu.

Moderator Jürgen Windeler: Das Argument höre ich zwar; aber zum Kopf gehört noch mehr, was in diesem Auftrag nicht berücksichtigt ist. Es geht um das, was im Kopf ist. Die Frage ist einerseits in der Tat, ob das durch den Auftrag abgedeckt ist. Die andere Frage, die Frau Janßen thematisiert hat, lautet, welche Kopfteile üblicherweise zu diesen Indikationen gehören. Könnten Sie das noch einmal ansprechen?

Inger Janßen: Das ist zum einen natürlich die Frage an die Fachgesellschaft. Zum anderen haben wir vom G-BA und auch vonseiten der DKG zwei Konkretisierungsvorschläge bekommen, in denen spezifischer aufgelistet wird, welche Indikationen typischerweise mitbetrachtet werden sollen. Der Ohrbereich wurde nicht beschrieben. Deshalb geht an Sie die Rückfrage, ob Sie dafür eventuell eine Begründung haben.

Klaus Rüther: Dazu können wir im Moment nicht Stellung nehmen. Das ist nicht von unserer Seite gekommen.

(Zustimmung von Inger Janßen)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kukla.

Jens-Uwe Kukla: Bei der Überlegung, ob man die Ohrkarzinome jetzt oder später aufnimmt, muss man auch berücksichtigen, dass die Anzahl der Indikationen insgesamt laut Fachpublikationen relativ gering ist. Deshalb wäre zu überlegen, ob man das für diese relativ kleine Gruppe ganz weit nach hinten schiebt oder ob man es aufgrund des relativ geringen

Umfangs vertreten kann, das gleich mit hineinzunehmen. Dafür würde ich plädieren. Dann hat man die ganze Diskussion ein für alle Mal auf dem Weg.

Inger Janßen: Ich denke, das werden wir einfach noch einmal prüfen müssen.

Moderator Jürgen Windeler: Auch in Rücksprache mit dem G-BA.

Inger Janßen: Auch in Rücksprache mit dem G-BA.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn es eine Liste von Indikationen gibt, sind wir sicherlich nicht in der Situation und in der Lage, diese Liste einfach zu erweitern. Was wir jetzt machen können – das ist auch der Hinweis dieser Frage –, ist, Sie zu fragen: Hat es Sinn, diese Tumoren einzubeziehen? Wenn es aus Ihrer Einschätzung heraus inhaltlich Sinn hat, kann man sich das überlegen und speziell Rücksprache mit dem G-BA halten.

Ich möchte auch darauf hinweisen, dass es nicht ganz umsonst so ist, dass wir über sehr viele einzelne PET-Aufträge reden. Es hat einen Hintergrund, dass sie so weit im Detail definiert sind. Insofern würde ich es nicht für sinnvoll halten, dass das IQWiG an dieser Stelle eine Erweiterung von Indikationen und eine Einarbeitung von Tumorarten betreibt. Wir müssten uns an den G-BA wenden und schauen, wie er seine Indikationsliste versteht. – Frau Pfeifer.

Renate Pfeifer: Die Indikation lautet „Kopf- und Halstumoren“. So wie ich das bisher verstanden habe, dienten die Konkretisierungen im G-BA, die an das IQWiG ergangen sind, eher der Information und waren in vielen Bereichen – ich habe das bei anderen Methoden auch erlebt, ob wir Stammzellen oder was auch sonst gemacht haben – nicht so verbindlich. Das IQWiG hat meistens den Auftrag so bearbeitet, wie es das für richtig hielt.

Die Indikation lautet „Kopf- und Halstumoren“, sodass ich mir vorstellen könnte, dass es tatsächlich möglich wäre, das aufzunehmen. Die Konkretisierung dient mehr als Hilfe, was wir uns davon versprechen. Sie ist aber nicht so verbindlich, dass wir uns nur auf diese Fragen eine Antwort erwarten. Ich glaube, so ist das bisher nie verstanden worden.

Moderator Jürgen Windeler: Dann verstehe ich Ihre Äußerungen zu dieser Frage in der Richtung, dass es Interesse an einer Aufnahme der Ohrtumoren gibt.

(Renate Pfeifer: Richtig!)

Herrn Kotzerke habe ich ein bisschen anders verstanden, aber vielleicht sagen Sie noch einmal, ob ich es richtig verstanden habe.

Dann nehme ich das, was Sie sagen, auf: Wir prüfen, inwieweit es in unserem Ermessen steht – so will ich sagen –, das zu erweitern. Wenn wir der Auffassung sind, es stehe nicht in unserem Ermessen, werden wir den G-BA fragen. Wenn es in unserem Ermessen steht, entscheiden wir es selber. – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Sie haben gesagt, wie Sie vorgehen: Sie prüfen Ihren eigenen Ermessensspielraum und fragen sonst beim G-BA nach. Dazu kann ich nichts sagen. Mein Wunsch ist, dass die Evaluation der PET-Diagnostik zu einem baldigen Ende geführt wird.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, dem Wunsch wird hier kaum jemand widersprechen.

(Allgemeine Heiterkeit)

Dann würde ich mit diesem klaren Votum TOP 1 abschließen, zum TOP 2 kommen und den Bereich „unbekannter Primärtumor“ aufrufen.

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Studiendesigns im Bereich „unbekannter Primärtumor“

Inger Janßen: In einigen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass wir relevante Studien für die Fragestellung „unbekannter Primärtumor“ nicht berücksichtigt hätten. Hier wurde zum Beispiel die Studie von Johansen 2008 genannt. Anhand dieser Studie kann man ein methodisches Problem feststellen, das in dieser speziellen Indikation auftritt: Eine Bestimmung der diagnostischen Güte – sprich: der Sensitivität und der Spezifität – ist nur möglich, wenn es einen geeigneten validen Referenzstandard gibt.

Wir haben das vorab definiert, indem wir eine Biopsie als Referenzstandard fordern, die gegebenenfalls mit einem klinischen Follow-up ergänzt werden kann, wenn eine Biopsie nicht möglich ist. In der Indikation „unbekannter Primärtumor“ bedeutet dies, dass die PET-negativen Befunde, also die Patienten, bei denen auch mithilfe der PET kein Primärtumor gefunden werden konnte, klinisch nachuntersucht werden sollten.

Häufig wird in den Studien aber von einer Therapie der PET-negativen Patienten berichtet, die darauf ausgelegt ist, den nicht identifizierten Primärtumor dennoch zu behandeln. Hierdurch ergibt sich eine Situation, in der es keinen adäquaten Referenzstandard geben kann.

Unsere Frage ist zunächst: Ist es klinisch denkbar, die PET-negativen Patienten nicht zu behandeln, also nur die bekannte Metastase, und somit eine Bestimmung der Sensitivität und der Spezifität möglich zu machen?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ein Teilsatz Ihrer Darstellung ist mir direkt aufgestoßen. Sie haben genau die klinische Situation geschildert, dass der Therapeut auch im Falle PET-negativer Befunde behandeln muss. Das ist klinische Realität; das ist Standard. Es entspricht leitliniengerechter Behandlung, dass man versucht, wenn beispielsweise eine zervikale Lymphknotenmetastase eines Karzinoms identifiziert wird, den Primarius zu lokalisieren. Wenn das nicht gelingt, muss der Strahlentherapeut eine relativ große Behandlung, ein großes Therapiezielvolumen verwenden, um den vermuteten Primarius und dessen Lymphabsprungsgebiete einer Behand-

lung zuzuführen. Das ist kein Problem der PET-Diagnostik, sondern ein allgemeines therapeutisches Problem.

(Zustimmung von Moderator Jürgen Windeler)

Daher sehen wir es als dramatischen Effekt an, dass mit der PET-Diagnostik bei etwa einem Drittel der Patienten, die in der herkömmlichen Diagnostik keinen Nachweis, keine Lokalisation eines Primarius erfahren haben, sprich: mit 0 % Sensitivität aus der herkömmlichen Diagnostik gekommen sind, der Herd identifiziert werden kann oder bislang unentdeckte Fernmetastasen nachgewiesen werden können, die entsprechend die Behandlung bestimmen.

Deswegen ist es nicht ganz richtig, wenn Sie sagen, dass nur der Lymphknoten behandelt werde, den man gefunden habe, sondern damit sind ganz erhebliche Konsequenzen verbunden, wenn man bei einem Patienten in dieser Situation den Primarius nicht identifizieren kann. Wir freuen uns, dass wir mit der PET-Diagnostik die Versorgung dieser Patienten wesentlich verbessern können.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe dazu eine Nachfrage. Sie haben gesagt, dass es bei der Behandlung dieser Patienten, bei denen man den Primärtumor mit welcher Diagnostik auch immer – da würde ich Ihnen auch recht geben – nicht identifizieren kann, Standard ist, sie zum Beispiel zu bestrahlen. Ist das deutscher Standard oder internationaler Standard?

Dirk Hellwig: Da müssen Sie einen Strahlentherapeuten oder Onkologen fragen. Nach meinem Kenntnisstand ist das internationaler Standard.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Jörg Kotzerke: Ich wollte auch genau darauf zu sprechen kommen, dass wir diese Studie so leider nicht durchführen können. Denn der Kliniker wird, selbst wenn kein weiterer Herd identifiziert ist, eine Standardtherapie folgen lassen. Wir können mithilfe der PET eher dafür sorgen, wenn wir noch woanders etwas finden, dass meinetwegen noch vorher oder zusätzlich eine weitere Operation, eine lokale Intensivierung der Therapie oder möglicherweise eine weitere Biopsie erfolgen kann.

(Zuruf: Internationaler Standard!)

Aber wenn überhaupt eine Läsion vorhanden gewesen ist, wird eine Therapie folgen, weil dann gesagt wird: Es ist eine systemische Erkrankung, die einer systemischen Behandlung bedarf.

Regina Kunz: Sie sagen, es sei internationaler Standard. Wir können zumindest für die Schweiz sagen, dass die Schweizer Kollegen in einer Situation, in der die Kapsel des Lymphknotens nicht durchbrochen ist, eben nicht weiterbehandeln, sondern mit der Operation aufhören, also keine Bestrahlung durchführen. Das ist uns auch von den Schweizer Kollegen

gesagt worden. Das ist ein Gegensatz zum deutschen Management. – Es gibt durchaus heterogene Behandlungsformen.

Inger Janßen: Dazu noch als Information: Wir haben auch einen Sachverständigen aus den Niederlanden gefragt, einen Nuklearmediziner, der Ähnliches berichtet: Es gibt bestimmte Situationen, in denen die PET-negativen Befunde nicht mehr behandelt werden. Es hat ein Umdenken stattgefunden.

Regina Kunz: Vielleicht ist es überhaupt eine PET-Leitlinie, wenn man sich anschaut, was eigentlich in der Situation „unbekannter Primärtumor“ von den internationalen Fachgesellschaften oder von den Fachgesellschaften in unterschiedlichen Ländern empfohlen wird. Die Situation ist durchaus nicht so, dass immer gesagt wird: Es muss ein PET stattfinden.

Das Rationale, das sie angeboten hat, ist sicher nachzuvollziehen. Aber es ist nicht so, dass obligat gefordert wird: Es muss danach ein PET durchgeführt werden. – In meinen Augen ist das doch die ideale Situation, um wirklich eine angemessene Studie, am besten eine randomisierte Studie durchzuführen: Man schaut sich Management mit PET und Management ohne PET in einer Situation an, die man in der Fachsprache „Clinical Uncertainty“ nennt. Soll man es machen, soll man es nicht machen? Das ist die Situation, in der man diese Art von Studie durchführen kann.

Das würde uns die definitive Antwort liefern eben nicht nur bezüglich diagnostischer Genauigkeit, bei der wir eigentlich relativ gut wissen, dass es nur ein Surrogatparameter ist, sondern wirklich für die Endpunkte: Was kommt hinten für den Patienten heraus?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ich habe erhebliche Zweifel, ob dieses Studiendesign gerade bei dieser Fragestellung durchführbar ist. Denn der Tumor unbekannter Lokalisation hat einen diagnostischen Arm Ihrer potenziellen Studien, einen Studienarm, bereits hinter sich und ist ohne den Nachweis eines Tumors zu Ende gegangen.

Das ist ein logisches Problem, das man nicht lösen kann. Sie können gar keine zweiarmige Studie konstruieren. Entweder finde ich den Tumor, oder ich finde den Tumor nicht. Deswegen funktioniert diese Überlegung mit dem Studiendesign, dass ich einen Tumor identifiziere oder nicht, nicht wirklich.

Was wollen Sie für eine Studie durchführen? Wollen Sie Patienten mit einer Lymphknotenmetastase am Hals durch die normale Diagnostik schicken und sagen: Wenn ich einen Tumor finde, bin ich fertig? Damit kann ich leben. Anschließend wird das PET durchgeführt. – Was wollen Sie für eine mehrarmige Studie durchführen? Wollen Sie die Patienten ohne Berücksichtigung des PET-Ergebnisses behandeln? Das ist für mich nicht nachvollziehbar.

Regina Kunz: Nein, der Punkt ist: Die Situation von „Uncertainty“ in diesem Fall bedeutet: Spielt PET überhaupt eine Rolle? Schauen Sie sich die internationalen Leitlinien dazu an. Da wird eigentlich relativ häufig gesagt: Die Situation ist unklar. – Einige empfehlen es Ihnen in spezifischen Situationen, einige sagen gar nichts dazu. Wir wissen nicht genau, was das geeignete Management ist.

So eine Studie würde im Endeffekt folgendermaßen aussehen: Wir klären konventionell ab und enden mit der Patientengruppe K: „unbekannter Primärtumor“. Dann ist die Frage: Sollen wir jetzt noch PET zuführen oder machen wir einfach das Management weiter, wie wir es mit negativer konventioneller Diagnostik machen würden?

Die einen bekommen PET plus weiteres Management. Das heißt also, was jeweils dabei herauskommt, wird angemessen behandelt. Die anderen bekommen die konventionelle Therapie dazu. Damit bekommen wir unsere definitive Antwort: Was kommt am Ende für den Patienten heraus bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität?

Moderator Jürgen Windeler: Frau Pfeifer.

Renate Pfeifer: Aus Patientensicht, glaube ich, würde ich mich in so einem Fall nicht randomisieren lassen. Denn ich weiß noch nicht, welchen Primärtumor ich habe. Mit einer PET habe ich immerhin eine 30%ige Chance, dass er gefunden und angemessen therapiert wird. Für dieses Studiendesign, könnte ich mir vorstellen, bekommen Sie kaum Zustimmung unter den Patienten. Ich kann diese Not auch verstehen. Mich nach einem Standard behandeln zu lassen, bei dem ich das noch nicht weiß, wenn ich mir von der PET aber Zusatzinformationen verspreche – ich glaube, dazu würde ich zum Beispiel meine Zustimmung nicht geben.

Regina Kunz: Gerade für Deutschland sagt die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft: PET in dieser Situation in ausgewählten Indikationen. – Das heißt, wir reden hier nicht von einem Standard, der etabliert ist und der überall durchgeführt wird. Daher ist die Unsicherheit: Soll man das wirklich machen? Was ist eigentlich der Nutzen?

Es gibt auch Situationen, in denen man ein falsch positives PET bekommt. Das heißt, man riskiert, dass möglicherweise Therapien durchgeführt werden, obwohl das Ergebnis, das Aufleuchten im PET, gar keinen Tumor darstellt. Was ist die Rolle des Ganzen? Wie wir schon diskutiert haben, ist es sehr schwierig, die diagnostische Güte wirklich darzustellen. Daher ist es am besten, dass man schaut, was hinten herauskommt, ohne spezifisch auf das PET zu schauen. Wie gut ist die Genauigkeit der Darstellung der Identifikation von zusätzlichen Tumoren durch das PET?

Man muss auch noch etwas sagen. Auch die Studien zum CUP sind „low quality“, niedrige Qualität, was die gesamte Durchführung angeht. Das ist die Realität, die wir in eigentlich

allen diagnostischen Studien, die wir uns angeschaut haben, festgestellt haben. Auch da gibt es eine zusätzliche Unsicherheit: Wie zuverlässig sind die Aussagen dieser Studien?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig, bitte.

Dirk Hellwig: Ich habe immer noch Zweifel an Ihrem Vorschlag zum Studiendesign zur Erfassung des diagnostischen Wertes der PET in der Situation des CUP-Syndroms. Was wollen wir wissen? Wir wollen eine Aussage über den diagnostischen Zugewinn, über den diagnostischen Nutzen haben.

Ich verstehe nicht, warum Sie nicht mit dem einarmigen Studiendesign zufrieden sind, wo doch darin ein wirklich dramatischer Effekt nachweisbar ist: auch beispielsweise in der von Ihnen, Frau Janßen, vorhin schon erwähnten Studie, die Herr Johansen im Jahre 2008 publiziert hat, die DAHANCA-13-Studie. Ich denke schon, dass das nicht „low quality“ ist, was die dänischen Kollegen in einer großen Multicenterstudie zusammengetragen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Erst einmal Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Frau Kunz, ich kann verstehen, dass Sie Wünsche haben, wie die bestmögliche Studie auszuschauen hat und wie man am schnellsten zu einer Bewertung kommen kann. Dagegen, deshalb aber das vorhandene Datenmaterial pauschal als „low quality“ zu klassifizieren, möchte ich mich verwehren. Wir können das gerne im Einzelfall konkret für Schwächen einzelner Manuskripte durchgehen.

Dadurch, dass wir bei den Kopf- und Halstumoren das PET am Ende der diagnostischen Kette als Add-on durchführen, ist ersichtlich, dass es einen diagnostischen Vorteil gegenüber der Standardsituation hat. Sie sagen: Okay, wir können wieder nur historische Gruppen miteinander vergleichen, wenn es eben nicht prospektiv randomisiert gemacht worden ist. – Ich denke, das ist eine Situation, in der man mit dieser Einschränkung leben muss.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, wir sollten noch einmal zum Ausgangspunkt zurückkommen, weil wir uns jetzt auf einen, wie ich finde, sehr sinnvollen und vielversprechenden Weg begeben haben. Aber die ursprüngliche Frage möchte ich noch einmal in Erinnerung rufen, nämlich ob Studien zur diagnostischen Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität in diesem Bereich deshalb nicht machbar sind, weil alle Patienten, bei denen auch mit PET kein Tumor gefunden wird, behandelt werden und man deshalb nicht wissen kann, ob sie einen Tumor gehabt haben oder nicht.

Deswegen ist an dieser Stelle die Frage: Werden sie alle behandelt? Ich nehme zur Kenntnis: In Deutschland werden sie alle behandelt. Ich nehme auch zur Kenntnis: Sie werden nicht überall so behandelt. Dann – das würde ich auch sagen – gibt es eine gewisse Unsicherheit. Deshalb kann man immer noch überlegen, ob man solche Studien in Deutschland für zumutbar hält oder nicht. Aber so ist erst einmal die Situation.

Die andere Situation hängt ein bisschen von der ersten ab. Es geht nämlich um die Frage: Hat es Sinn, bei einem nicht entdeckten Primärtumor das „konventionelle momentane Verfahren“ ohne PET bei allen anzuwenden, also eine etwas oder vielleicht auch umfangreich großflächigere Bestrahlung oder systemische Therapie? Hat es Sinn, sie vielleicht unter bestimmten Nebenbedingungen, was die Lymphknoten und die Metastase angeht, gar nicht weiter zu therapieren? Oder hat es Sinn, bei diesen Patienten über die Therapie, PET einzusetzen, zu entscheiden?

Diese Frage ist grundsätzlich klärungsfähig. Man könnte so eine Studie grundsätzlich machen. Aber ich möchte noch einmal darauf hinweisen, weil Sie danach gefragt haben, wie man sie sich vorstellen könnte. Das habe ich gerade beschrieben. Sie ist aber eigentlich – darauf wollte ich hinaus – nicht Kernbestandteil dieser Frage, was die Studiendesigns angeht. – Herr Rüter.

Klaus Rüter: Aus meiner Sicht ist eigentlich die Frage wichtiger, ob man bei einem durch PET entdeckten Primärtumor eine Therapie macht oder nicht. Ich habe Sie richtig verstanden, dass es internationale Richtlinien gibt, die sagen, dass man, wenn man diesen Tumor mit PET entdeckt, keine Therapie macht?

(Fülöp Scheibler: Wenn man ihn nicht entdeckt! – Teilweise Widerspruch)

Es wäre wichtig, diese Leitlinie zu kennen, weil ich mir das so schlecht vorstellen kann.

(Regina Kunz: Nein, das habe ich nicht gesagt!)

Dann habe ich Sie – Gott sei Dank – missverstanden. Denn wenn ein Primärtumor behandelt wird, wenn er entdeckt wird – da muss ich mich Herrn Hellwig anschließen –, ist eine Studie, so wie Sie sie fordern, eigentlich nicht machbar.

(Regina Kunz: Das habe ich nicht gesagt!)

Dann ist eine solche Studie, wie Sie sie fordern, nicht möglich, weil ich dann natürlich die Chance habe, einen Primärtumor zu erkennen, und ihn natürlich auch behandeln möchte. Dabei verstehe ich natürlich auch die Patientensicht, dass es immer so sein wird.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Kunz, Frau Janßen und auch ich haben gesagt: In den Fällen, in denen – unabhängig von PET – kein Primärtumor gefunden wird, ist es offenbar international nicht einheitlicher Standard, diese Patienten zu behandeln. Es gibt regionale Unterschiede in speziellen Ländern, die die Politik verfolgen, dass das nicht unbedingt erforderlich ist. „Unbedingt“ sage ich ausdrücklich; es wird noch Differenzierungskriterien geben. Das ist schon einmal klar.

Noch einmal zur Richtigstellung dieser Aussage: In so einer Situation wäre eine solche Studie grundsätzlich machbar.

Stefan Sauerland: Noch einmal zur Klarstellung: In so einer Studie würde verglichen werden, indem man Patienten nimmt, die in der konventionellen Diagnostik bis auf die jetzt hoffentlich resezierte Metastase tumorfrei sind. Dann würde in dem einen Arm, so wie es offenbar jetzt Standard ist, eine breitflächige ungezielte Bestrahlung stattfinden. In dem anderen Arm würde ein PET durchgeführt. Dann würde vielleicht das Volumen der Bestrahlung entsprechend verkleinert werden.

Das ist ein Design, in dem auch Ihrer Sorge Rechnung getragen würde, dass die Patienten in beiden Armen eine adäquate Therapie bekommen. Denn das kann Ihnen auch passieren, wenn Sie ein PET haben. Dann ist eben der PET-Befund negativ und es würde eine ungezielte Bestrahlung stattfinden. Das wäre ein Design, was ich auch im Vergleich der Situation in der Schweiz, in Deutschland, in Dänemark und in Belgien als durchaus nicht unwahrscheinlich erachten würde.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Dann habe ich aber folgende Frage. Das ist ein Studiendesign, in dem auf jeden Fall das PET gemacht wird.

(Teilweise Widerspruch)

Sie wollen sonst immer wissen ...

Stefan Sauerland: Nein, ein Screening: Ein Arm wird bestrahlt. Ein Arm wird mit PET behandelt und dann nach Möglichkeit fokussiert bestrahlt.

(Dirk Hellwig: Okay!)

Moderator Jürgen Windeler: Frau Pfeifer, bitte.

Renate Pfeifer: Das heißt, in dem einen Arm wird großflächig bestrahlt und in dem anderen Arm habe ich die Chance, den Tumor zu finden? Ich denke, da werde ich einer Chance beraubt, die zu 30 % die Möglichkeit gibt, den Tumor adäquat zu behandeln. Das wäre für mich immer noch ein sehr großes Problem.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn man das ausschließlich als Chance betrachtet, würde ich das auch so sehen. Aber es gibt auch noch andere Aspekte der Bewertung. – Herr Rüter.

Klaus Rüter: Ich möchte noch einmal aufgreifen, was Sie gesagt haben. Es ist tatsächlich so – die Frage steht im Raum: Wie geht man mit einem tatsächlich entdeckten Tumor um? Wie gehen Patienten damit um? Diese Frage ist, glaube ich, ziemlich klar. Insofern ist aus meiner Sicht – das muss ich noch einmal betonen – eine solche Studie nicht möglich.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Gibt es noch Redebedarf? – Bitte.

Heike Raatz: Ich möchte noch einen Punkt klären, weil immer wieder betont wird, dass bei einem Drittel der Patienten der unbekannt Primärtumor mit der PET identifiziert wird. In unserem Bericht erwähnen wir diese Zahl auch. Aber das sind eben nicht, wie Herr Kotzerke vorhin erwähnt hat, Patienten, die wirklich komplett abgeklärt sind, sondern sie sind häufig noch nicht komplett abgeklärt.

In den systematischen Reviews, die wir eingeschlossen haben, wird zum Beispiel bei der PET/CT erwähnt, dass in 9 von 11 Studien die Patienten nur inkomplett abgeklärt waren. Das heißt, wir müssen davon ausgehen, dass wir letztlich ein Drittel der Patienten nicht nur aufgrund PET identifizieren, sondern dass wir sie mit einer anderen Methode auch hätten finden können.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Dabei stellt sich natürlich die Frage, wie Sie „inkomplette Abklärung“ definieren. Die dänische Studie hat beispielsweise Subanalysen durchgeführt für Patienten, die bereits eine invasive Panendoskopie hatten. Man kann sich darüber streiten, ob das wirklich schon eine komplette Abklärung war oder nicht.

Die Ergebnisse zeigen aber, dass auch bei invasiver Diagnostik nach herkömmlichen Maßstäben trotzdem noch bei einem beachtlichen Anteil an Patienten der Primarius mittels PET-Diagnostik identifiziert werden kann. Das ist für mich keine valide Einschränkung.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Kunz.

Regina Kunz: Ich glaube, es ist trotzdem mindestens plausibel zu sagen: Die Wahrscheinlichkeit, dass man eine höhere Tumorraten an primären Tumoren findet, wenn eine inkomplette Abklärung stattgefunden hat ...

Diese Definition für „inkomplette Abklärung“ stammt nicht von uns, sondern von den Autoren verschiedener Meta-Analysen. Das impliziert im Endeffekt: Man macht die komplette Abklärung, bevor man anfängt zu therapieren. – Es ist in individuellen Fällen etwas unterschiedlich umfangreich gewesen, aber die Abklärung ist: Okay, jetzt ist die Diagnostik abgeschlossen. Jetzt käme nur noch das PET.

In so einem Fall ist die Identifikationsrate von Primärtumoren größer, als wenn man die komplette Abklärung durchgemacht hat. Ich denke, das wäre plausibel.

Moderator Jürgen Windeler: Noch weitere Wortmeldungen? – Herr Sauerland und dann Herr Rüther.

Stefan Sauerland: Ich finde wichtig, dass es hier nur um die Detektionsrate geht. Aber es ist auch wichtig zu fragen: Was passiert mit den Patienten, bei denen ich keinen Tumor

detektiert? Da stellt sich nämlich die große Frage: Hat der Patient keinen Tumor oder mache ich trotzdem, wie eben diskutiert, eine ungezielte Bestrahlung?

Das ist genau das Problem der Studie von Johansen, dass diese Patienten scheinbar nichts haben und trotzdem bestrahlt werden. Ob man etwas bestrahlt hat oder was man an Tumor entfernt hat, ist einfach nicht nachvollziehbar. Die Studie spricht selbst in der Diskussion davon, dass sie die Rate an falsch negativen PET-Untersuchungen überhaupt nicht bestimmen kann. Daher ist diese Studie nicht geeignet, Aussagen zur Testgüte zu machen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Herr Windeler hat ausgeführt, dass es eine durchaus sinnvolle Fragestellung ist, die Sie jetzt noch einmal aufwerfen. Aber das ist eigentlich nicht die Frage, die der G-BA beantwortet haben möchte, wenn er danach fragt: Ist PET bei CUP sinnvoll?

Ich möchte noch einmal einen Hinweis auf mein Verständnis dafür geben, dass die Herangehensweise – das wissen Sie aber viel besser als wir – bei unbekanntem Primärtumor sehr vielfältig ist. Die einen warten erst einmal ab, bis eine komplette Abklärung gemacht wurde. Wenn dann nichts gefunden worden ist, machen sie PET. Die anderen sagen: Ich weiß aus Erfahrung, dass mit PET sowieso viel mehr gefunden wird, also mache ich das primär.

Es ist selbstverständlich – das haben wir in unserer Stellungnahme auch so ausgeführt –, dass diese inkonsistente Herangehensweise sehr gut begründbar ist. Allein das macht es natürlich auch sehr schwierig, ausreichend Patienten und Untersucher zu finden, um eine solche Studie durchzuführen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte gerne Ihre Bemerkung von eben kommentieren. In der Tat ist es nicht so, dass der G-BA prioritär gesagt hat, der Auftrag beziehe sich auf die „Accuracy“, also Sensitivität und Spezifität, sondern auf den Nutzen. Das Institut kann diesen Auftrag auch so umsetzen, dass man nur nach Nutzenstudien fragt. Dann wären der Bericht und die Erörterung kürzer.

Wir haben beim vorhergehenden Termin und auch jetzt immer darauf hingewiesen, dass wir uns ergänzend dazu – ich glaube, im Interesse von vielen Beteiligten – auch Studien anschauen, die vielleicht Hinweise, Surrogate und was auch immer auf den Nutzen geben. Dazu gehören die Accuracy-Studien. Dafür müssen sie ziemlich gut sein. Die Johansen-Studie mag einige gute Aspekte haben, aber gute Daten zur Accuracy liefert sie bedauerlicherweise nicht.

Der Kernpunkt dieser Frage war: Kann man Studien anders durchführen, die eine solche Bewertung der Sensitivität und Spezifität erlauben? Ich glaube, dass die Diskussion ausreichend war, um zu zeigen, dass es grundsätzlich denkbar ist. Über die Schwierigkeit haben

wir auch genug gehört. Ich glaube, dass das IQWiG sich jetzt ein Bild machen kann, wieweit es Forderungen nach solchen Studien formulieren kann.

(Zustimmung von Inger Janßen)

Herr Kukla.

Jens-Uwe Kukla: Ich glaube, man muss sich auch die praktische Arbeit in einer Klinik und auch den Nutzen für die Patienten vor Augen führen. Denn darum geht es auch. Ich als Patient sage mir: Wenn ich die normale Diagnostik durchmache, durch die Mühle geleierte werde, durch alle möglichen Dinge, eine Untersuchung nach der anderen kommt, und dagegen die Möglichkeit habe, mit einer einzigen Untersuchung einer Ganzkörperdarstellung über PET/CT herauszufinden, wo das Ding steckt, das mich so quält, ist die Frage des Nutzens meiner Meinung nach für den Patienten doch eindeutig gegeben. Denn er erspart sich wirklich belastende Behandlungen.

Es kommen der Kosten-Nutzen-Vergleich und die eingesparten Diagnosemaßnahmen hinzu. Möglicherweise kommt das Auffinden von Dingen hinzu, die ihm das Leben retten.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, es ist gut nachvollziehbar, was Sie sagen. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass speziell in der Studie, über die wir gerade gesprochen haben, PET/CT nach der ganzen Kette von anderen Untersuchungen gemacht wird. Ich bin mir also nicht ganz sicher, ob die Frage, ob ein PET statt der anderen Untersuchungen, also als primäre Intervention durchgeführt wird, überhaupt Gegenstand dieser Studien gewesen ist.

Regina Kunz: Vielleicht sollte man dazu sagen: Der Auftrag des G-BA an das IQWiG lautete, den Add-on-Nutzen und nicht den Nutzen der PET zu einem früheren Zeitpunkt zu untersuchen. Das war mein Verständnis.

Inger Janßen: Wir haben in der Erörterung zum Berichtsplan diskutiert, dass es vielleicht auch eine relevante Fragestellung wäre, die PET oder die PET/CT frühzeitig einzusetzen, um andere Sachen ersparen zu können.

Problematisch ist aber, dass der unbekannte Primärtumor dadurch definiert ist, dass er durch die ganz normale konventionelle Diagnostik nicht identifiziert werden kann. Das bedeutet für PET bei unbekanntem Primärtumor automatisch, dass die PET nach der konventionellen Diagnostik erfolgt. Das ist einfach das Dilemma der Fragestellung. Das haben wir schon einmal diskutiert: Das ist nicht der Auftrag gewesen – leider.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Sie hatten gerade die Frage gestellt, ob es Studien zu der Frage gebe, ob PET im substitutiven Ansatz das herkömmliche Staging ersetzen könne. Dazu gibt es Publikationen, etwa von Liu im „Journal of Nuclear Medicine“ im Jahre 2007, in denen für

das Metastasenstaging des CUP-Syndroms nachgewiesen wurde, dass das Conventional Work-up mittels FDG-PET ersetzt werden kann.

(Jörg Kotzerke: Sie ist ausgeschlossen – Nr. 494!)

Moderator Jürgen Windeler: Darf ich noch einmal den Hinweis geben: Ich habe nicht die Frage gestellt, ob es solche Studien gibt, sondern ob solche Studien in diesem Bericht thematisiert worden sind, weil sich Herr Kukla von diesem Bericht Antworten auf diese Frage verspricht. Ich wollte darauf hinweisen, dass das Substitutionspotenzial in diesem Bericht nicht thematisiert wird.

Dirk Hellwig: Wobei sicherlich traurig ist, dass diese Studien von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Heike Raatz: Ich wollte noch ergänzen, dass wir im Rahmen der Anhörung die strenge Definition des CUP etwas erweitert haben: Wir lassen Studien zu, bei denen wir zum Beispiel einen Vergleich von PET versus CT haben, bei denen aber schon gewisse Abklärungen gelaufen sind. Wir waren also nicht so streng. Das heißt, dass die Studien nicht drin sind, liegt daran, dass sie unsere Einschlusskriterien nicht erfüllt haben – nicht, dass wir diese Fragen nicht betrachtet hätten.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt Frau Neumeyer-Gromen und dann Herr Hellwig.

Angela Neumeyer-Gromen: Hier wird so oft gesagt: Wie war die Beauftragung? Herr Windeler, Sie haben eben gesagt, es wäre schon ein großes Entgegenkommen, dass Sie sich die diagnostische Genauigkeit anschauen.

(Kopfschütteln von Moderator Jürgen Windeler)

Ich möchte noch einmal sagen, wie der Auftragsgegenstand laut Auftrag vom G-BA war: Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET und PET/CT und dann die Auflistung der Indikationen.

Es ist doch eine Interpretation, dass Sie diese Zweiteilung, wie Sie sie in Ihrer Methodik und in Ihrer Herangehensweise machen, nutzen, um diagnostische Fragestellungen jeweils als erste und zweite Fragestellung zu definieren. Das ist Ihre Interpretation oder Ihre Herangehensweise. Das muss man trennen.

Der Auftrag sagt: aktueller medizinischer Wissensstand und seine Bewertung. – Die gehört eindeutig dazu, zumal es grundsätzlich bei diagnostischen Verfahren viel aufwendiger ist, weil ich mindestens zwei Schritte habe. Ich muss erst einmal die Testgenauigkeit haben. Dann gehe ich weiter und kann eine Untersuchung zum patientenrelevanten Nutzen in weiterführenden Studien im Sinne von Morbidität, Mortalität und Lebensqualitätsveränderung durchführen.

Ich möchte noch einmal daran erinnern, wie eigentlich der Auftrag war. Wann Nutzen wie interpretiert wird, ist eine zweite Frage. An der Stelle möchte ich einfach die Patientenvertreter unterstützen und noch einmal ganz deutlich sagen, dass es in der eben geschilderten Situation einer Ganzkörper-PET, in der der Tumor mit einer 30%igen Wahrscheinlichkeit gefunden wird, auch einen Nutzen darstellt. Das ist nur eine andere Definition und hält sich nur nicht streng an Ihre Definition. Aber der Auftrag war es nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Meine Aussage war, dass die Aussage von Herrn Rüter neben Ihnen, dass die Studie von Johansen gar nicht die primäre Zielsetzung des G-BA betreffe, meiner Meinung nach nicht ganz zutreffend ist. Das war der Hintergrund meiner Aussage. Jetzt ist erst Herr Hellwig und dann Herr Sauerland an der Reihe.

Dirk Hellwig: Ich kann Frau Neumeyer-Gromen in der Klarstellung des beauftragten Gegenstandes nur noch einmal unterstützen. Frau Kunz, Sie hatten vorhin auch noch gesagt, es wäre beauftragt worden, den Zusatznutzen von PET zu begutachten. Das stimmt nicht. Es sollte Folgendes begutachtet werden: unbekannter Primärtumor, insbesondere Diagnostik metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntes Ursprungs.

Wir haben in unserer Stellungnahme auch darauf hingewiesen – wir sind beim Tagesordnungspunkt „Studiendesigns im Bereich ‚unbekannter Primärtumor‘“ –, dass man aufgrund dieser Fragestellung, die eigentlich losgelöst ist von Kopf- und Halstumoren, auch CUP-Syndrome betrachten muss, die außerhalb von Hals-Lymphknoten-Metastasen diagnostiziert werden. In dem Zusammenhang ist es von Bedeutung, auch die somatostatine Rezeptordiagnostik mittels PET zu analysieren, was nicht erfolgte.

Ich möchte einen weiteren Punkt loswerden. Die Definition des Nutzens nach dem Methodenpapier des IQWiG beinhaltet auch, dass es als patientenrelevanter Nutzen anzusehen ist, wenn die Diagnose besser gestellt und eine klinische Entscheidung besser gefällt werden kann. Das ist eine Verbesserung der Lebensqualität.

Wir sollen hier über patientenbezogenen Nutzen urteilen, das heißt also bezogen auf Mortalität, Morbidität und krankheitsbezogene Lebensqualität. Dazu gehört auch die Verbesserung der Diagnostik, dass eine klinische Entscheidung bei besserer Diagnostik genauer gefällt werden kann. Deswegen ist das als Nutzen anzusehen und nicht als Verbesserung der Diagnostik.

Stefan Sauerland: Da muss ich Ihnen energisch widersprechen. Der G-BA und auch das IQWiG sind den Standards der evidenzbasierten Medizin verpflichtet. Es gibt eine ganz klare Trennung, gerade was die diagnostischen Verfahren angeht, zwischen dem, was man als diagnostische Genauigkeit betrachtet, und dem, was man als Nutzen in randomisierten Studien sieht.

Dies bedeutet, dass Sie den Nutzen – das ist in der G-BA-Verfahrensordnung in § 11 ganz klar eingeteilt – mit adäquaten Unterlagen zu belegen haben. Da ist eben die randomisierte kontrollierte Studie auf Rang 1 und die diagnostische Genauigkeitsstudie auf Rang 2.

Das hat seine volle Berechtigung, weil das Wissen um eine Diagnose allein keinem Patienten hilft. Es kann eben sogar sein, dass die Diagnose, wenn sie falsch ist, zu einer falschen Therapie führt. Das muss ich eben genau prüfen. Das kann ich eigentlich nur in dieser diagnostischen therapeutischen Kette tun. Dafür brauche ich andere Studien.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt hat erst Frau Pfeifer, dann Frau Neumeyer-Gromen und dann Herr Hellwig das Wort.

Renate Pfeifer: Es ist sicher richtig, dass man mit einer Diagnose auch falsch therapiert werden kann. Aber aus Patientensicht ist es schwer zu verstehen. Mit einer diagnostischen Methode auch den Nutzen, den die Therapie bringt, zu verknüpfen, ist schwierig. Denn ich denke, dass sich Therapien – das erleben Patienten auch so – entwickeln. Man passt Therapien an, man ändert sie doch aufgrund diagnostischer Kenntnisse, die man gewinnt. Wenn man das zu früh koppelt, kann man die diagnostische Methode nicht dafür verantwortlich machen, dass die Therapie noch nicht so erfolgreich ist. Das sind für mich Dinge, die man zu früh miteinander verknüpft.

Aus Patientensicht denke ich: Je genauer die Diagnose festgestellt wird, desto besser wird man Erfahrungen mit der Therapie machen und sie später anpassen. Die Kinderonkologie ist sicherlich ein fantastisches Beispiel dafür, wie man aus Studien, wie man aus guter Diagnostik die Therapie individueller gestaltet hat. Bei diagnostischen Methoden ist das Problem, dass sie immer direkt mit dem Outcome verknüpft werden.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Herr Sauerland, Sie sagen, es wäre allgemeiner internationaler evidenzbasierter Standard, das so dichotom aufzuteilen: Es gibt Nutzenstudien, die etwas zum Nutzen sagen. Wenn ich darüber hinausgehe, gibt es idealerweise ein RCT. Dann gibt es Diagnostic Studies. Dazwischen gibt es nichts.

Dem ist nicht so. Ich habe heute Morgen schon einmal erwähnt, dass zum Beispiel die prognostische Güte auch in der EbM-Literatur und in einschlägigen Institutionen international so diskutiert wird, dass es mehr für den Patienten impliziert und dass es viel mit Lebensqualität zu tun hat. Da kommt man nämlich auch schon an den Nutzen heran. Es gibt auch Zwischendinge, die man differenzieren muss, die, finde ich, zu undifferenziert bleiben, wenn man sagt: Es gibt nur zwei Fragestellungen. Es gibt nichts dazwischen.

In einer Situation, wie sie die Patientenvertreter eben geschildert haben, in der man diesen unbekanntem Primärtumor hat, kann es durchaus auch mit Lebensqualität assoziiert sein, dass

ich eine höhere diagnostische Genauigkeit oder dramatische Effekte insofern habe, als ich diesen Tumor eher finden kann. Ich denke, so schwarz-weiß ist es nicht. Man muss es differenzierter betrachten. Zumindest muss man so etwas wie die prognostische Güte auch noch einmal extra betrachten. Es sind nicht nur zwei, sondern mehrere Fragestellungen.

Dirk Hellwig: Herr Sauerland, Sie waren mit meiner Darstellung nicht zufrieden und haben gesagt, dass die Kenntnis des Patienten um die Diagnose keinen Nutzen darstelle. Das mag so sein nach Ihrer Sichtweise, nach Ihrer methodischen Vorgehensweise. Was ich in meiner vorangegangenen Wortmeldung dargestellt habe, ist mit Ihrer Argumentation nicht entkräftet. Meine Argumentationslinie liegt voll in Ihren methodischen Vorgaben.

Wenn ich eine Verbesserung der Diagnostik habe, kann der Arzt besser eine klinische Entscheidung treffen. Das ist nach Ihrem Methodenpapier als patientenrelevanter Nutzen im Sinne einer krankheitsbezogenen Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Aus dem Grunde ist eine Verbesserung der Diagnostik als Zunahme der Lebensqualität zu identifizieren.

(Zustimmung von Fülöp Scheibler)

Ich sehe, Herr Scheibler nickt.

(Fülöp Scheibler: Bis hierher schon, aber es geht noch weiter! – Heiterkeit)

Daher ist in meinen Augen die Verbesserung der Diagnostik, sprich: der Nachweis einer Verbesserung der diagnostischen Testparameter oder auch ein höheres Zutrauen in die Diagnostik, damit eben bessere klinische Entscheidungen getroffen werden können, als ein patientenbezogener Nutzen zu interpretieren.

Deswegen kann man auch fordern, dass Registerstudien in derartige Analysen einbezogen werden, weil in den Registerstudien auch dokumentiert wird, dass die zuweisenden Kliniker ihr therapeutisches Management aufgrund der PET-Diagnostik mit höherem Zutrauen ändern.

Moderator Jürgen Windeler: Regina Kunz, Herr Scheibler, Frau Janßen, Herr Kukla.

Regina Kunz: Ich möchte Sie gerne auf ein kleines Gedankenexperiment mitnehmen. Stellen Sie sich vor, Sie haben einen neuen diagnostischen Test. Der bisherige Test war 90 % sensitiv spezifisch, der neue ist 99 % sensitiv und spezifisch, also fast ein idealer Test. Sie können also viel besser als bisher die kranken Patienten von den nicht kranken Patienten unterscheiden. Sie können Ihren Patienten aber keine Therapie anbieten. Ist das wirklich ein patientenrelevanter Nutzen?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Ich wollte nur vorschlagen, dass wir an dieser Stelle diese Diskussion vielleicht nicht mehr führen sollten. Wir haben sie in der Nuklearmedizin geführt. Sie war, finde ich, sehr ausgiebig; wir haben die Positionen dargestellt.

Es ist vor allem im Ablauf dieses Berichts jetzt der falsche Zeitpunkt. Nehmen wir an, Sie würden uns heute überzeugen – ich bin aber nicht sehr optimistisch, dass das gelingt, weil wir schon fünf Mal über diesen Punkt geredet haben –, dann würden wir zu der Erkenntnis kommen, dass die Methodik im Berichtsplan falsch war. Ich denke, dass das zum aktuellen Zeitpunkt nicht der Sinn ist.

(Dirk Hellwig: Das ist ein ganz wunder Punkt!)

Nein, das ist kein wunder Punkt. Wir haben gesagt: Wir haben die Diskussion in der Nuklearmedizin geführt. Wir haben den Standpunkt.

Herr Hellwig, Sie haben völlig recht bis zu dem Punkt, an dem Sie sagen, bessere Diagnostik führe zu besserer Therapie. – Wir sagen aber: Bessere Therapie ist nicht einfach nur eine andere Therapie aufgrund einer neuen Diagnostik, sondern eine bessere Therapie ist eine Therapie, die sich in vergleichenden Studien als besser erweist.

Damit sind wir beim zweiarmigen Vergleich einer diagnostisch-therapeutischen Strategie anhand patientenrelevanter Endpunkte. Sie können sich das wie eine Schere vorstellen: Vorne ist eine herkömmliche Diagnostik, dann kommt die neue Diagnostik, dann die auf diese Diagnostik aufgesattelte jeweilige Therapie und dann kommen die patientenrelevanten Endpunkte. Das sind nun einmal Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Das ist in den Methoden des IQWiG definiert. Dabei bleiben wir weiterhin. Wir können das nicht ändern.

Nur die Tatsache, dass wir jetzt andere Zahlen an positiven und negativen Ergebnissen bekommen und dadurch unser therapeutisches Management ändern – das sagen die Autoren von Registerstudien selber –, hilft dem Patienten nicht. Man weiß nicht, ob man damit tatsächlich dem Patienten guttut oder nicht. Deswegen möchte ich an dieser Stelle vorschlagen, das nicht noch einmal zu diskutieren. Sonst drehen wir uns im Kreis.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt Frau Janßen, Herrn Kukla, Frau Neumeyer-Gromen und Herrn Hellwig auf meiner Liste. Ich würde die Liste für diesen TOP schließen. Dann schaue ich, ob wir unbedingt weitermachen müssen. Aber im Moment würde ich es dabei belassen. – Frau Janßen.

Inger Janßen: Ich möchte versuchen, wieder zurückzuführen. Sie haben gerade selbst gesagt, Herr Hellwig, dass in Ihrer Argumentation eine bessere Diagnostik dazu führen würde. Jetzt frage ich wiederum: Beim unbekanntem Primärtumor haben wir das Dilemma, dass wir keine vernünftige diagnostische Güte, also Sensitivität und Spezifität, aus den Studien, die Sie gefordert haben, berechnen können. Da hört es von vornherein auf.

(Klaus Rüter: Darf ich direkt darauf antworten?)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kukla.

Jens-Uwe Kukla: Ich möchte mich in diesen Streit um Diagnostik oder Nutzen nicht einmischen und mich damit auch nicht lange aufhalten, weil ich der Meinung bin: Keiner in diesem Raum sieht die Diagnostik per se. Jeder in diesem Raum ist der Auffassung – jedenfalls sehe ich das so –, dass die Diagnostik nicht immer, aber grundsätzlich das Ziel hat, etwas für die Therapie zu bringen. Ob es das immer bringt, wissen wir nicht.

Das heißt, es ist gefährlich, einen gewünschten Nutzen an den Anfang der Überlegung zu stellen. Denn der Nutzen steht am Ende meiner Überlegung. Wie komme ich da hin? Das ist nun einmal die Diagnostik und nicht nur einfach eine gewählte Therapie. Ob die Diagnostik in jedem Fall Erfolg hat, ist eine andere Frage. Aber meiner Meinung nach ist es schon sinnvoll zu überlegen, ob wir uns immer in der richtigen Reihenfolge bewegen und uns bei dieser konsequenten Frage nach Mortalität bis hin zur Lebensqualität nicht vielleicht ein bisschen ins falsche Fahrwasser begeben.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Unsere Bitte ist nur, es differenzierter und nicht so schwarz-weiß zu sehen: Nutzen ist nur gegeben, wenn ich mit dem RCT am Ende den patientenrelevanten Nutzen nachweisen kann, wie Sie ihn definieren. So wie es verschiedenste und sehr differenzierte Evidenzlevel und -kategorien auch tun, ist es ein kumulativer Weg von der diagnostischen Genauigkeit über die prognostische Genauigkeit über therapeutische Managementänderungen bis hin zu den Endpunkten und zur gesundheitsökonomischen Bewertung. Das ist ein kumulativer Weg. Mir ist es einfach zu sehr schwarz-weiß.

Herr Sauerland und Herr Scheibler, Sie haben sich dazu ebenfalls geäußert. Wir haben uns darum schon gestritten – auch zu den Berichtsplänen. Insofern bleiben wir konsistent bei der Argumentation.

(Teilweise Heiterkeit)

Wir hätten kein Problem gehabt, wenn Sie das geändert hätten, methodenoffener wären, oder damit differenzierter umgegangen wären. Vielleicht stört mich daran, dass es zu undifferenziert ist und dass es Abstufungen gibt. Es gibt nicht nur die Endpunkte mit dem RCT und noch ein paar diagnostische Studien, sondern noch eine ganze Menge dazwischen. Inhaltlich und methodisch gibt es viel dazwischen, wie man diese Fragen beantworten kann. Wir hätten uns als DKG gewünscht, dass das differenzierter dargestellt würde und zukünftig vielleicht differenzierter dargestellt wird.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig und Herr Scheibler.

Dirk Hellwig: Frau Kunz, Sie wollten mich auf das Gedankenexperiment mitnehmen; ich kann erst jetzt darauf antworten: die Diagnostik mit 90 % Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu 99 % Sensitivität und Spezifität bei einer neuen Diagnostik. Sie fragen: Was ist, wenn ich keine Therapie habe?

Dieses Gedankenexperiment greift hier nicht, weil durchaus wirksame Therapien zur Verfügung stehen. Wir haben den dramatischen Effekt beim CUP-Syndrom und der PET-Diagnostik. Deswegen ist Ihr Gedankenexperiment an dieser Stelle falsch und passt nicht in diesen Kontext.

Ich war von Ihnen, Frau Janßen, gefragt worden. Herr Scheibler, Sie haben auf meine Ausführung auch reagiert, dass meine Argumentationskette auf die Verbesserung der Therapie zielen würde. Meine Argumentationskette bedarf eigentlich noch nicht einmal des Hinweises oder des finalen Endpunktes der Verbesserung der Therapie. Denn alleine die Verbesserung der klinischen Entscheidung ist in Ihrer Methodik als patientenrelevanter Nutzen akzeptiert.

Ich bin jetzt ganz formal und habe auch das Gefühl aufgrund Ihrer Reaktion, dass ich damit eine Achillesferse getroffen habe

(Kopfschütteln von Fülöp Scheibler)

in der ganzen Nutzendiskussion diagnostischer Studien, weil es eben in Ihrem eigenen Methodenpapier als patientenrelevanter Nutzen angesehen wird, als krankheitsbezogene Lebensqualität, wenn eine klinische Entscheidung besser gefällt werden kann. Dafür brauche ich nicht einmal eine Verbesserung der Therapie aufgrund dieser Entscheidung. Rein formal gesehen ist das ausreichend für den Zugewinn, für den Nutzen des Patienten.

Herr Kukla, vielleicht ist das auch ein Missverständnis. Es geht hier wirklich um eine ganz formale Diskussion: Was wird vom IQWiG als Nutzen akzeptiert?

(Jens-Uwe Kukla: Genau das meine ich!)

Sie haben völlig recht: Es gibt ganz andere Dinge, die eigentlich die Nutzendiskussionen angehen. Nur für uns ist das Problem, dass uns immer vorgehalten wird: Ihr habt keine Parameter, keine Marker und keine Endpunkte in den Studien, die als Nutzenkriterien herangezogen werden können.

Aber gerade eine bessere Diagnostik ist ein patientenbezogener Nutzen. Das muss Ihrerseits akzeptiert werden. Daher sollte man die Diskussion an dieser Stelle nicht abbrechen, sondern das muss von Ihnen akzeptiert werden. Es muss auch in dem Bericht entsprechend als patientenbezogener Nutzen dargestellt werden, dass die Diagnostik verbessert wird.

Moderator Jürgen Windeler: Was von uns akzeptiert werden muss, werden wir entscheiden.

Der Punkt ist: Zunächst einmal haben wir ein bisschen Schwierigkeiten damit, dies als eine irgendwie geartete Standardsituation zu betrachten, nachdem wir gerade gesagt haben, dass es in der Situation des nicht identifizierten Primärtumors diametral unterschiedliche Vorgehensweisen gibt.

Zweitens. Die Formulierung heißt: „Entscheidungen besser treffen zu können“. – Ich kann nachvollziehen, dass Sie sie so interpretieren, wie Sie es gerade gemacht haben. „Besser treffen“ kann nicht bedeuten, dass der Doktor irgendetwas meint, besser zu können. „Besser“ bezieht sich in allen Punkten, die wir gerade ansprechen, auf den patientenrelevanten Nutzen. Das heißt also, „besser“ würde bedeuten, dass Entscheidungen getroffen werden können, die im Sinne des patientenrelevanten Nutzens den Patienten im Zusammenhang mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bessere medizinische Vorteile bringen.

Die Lebensqualität ist auch schon erwähnt worden. Es ist jedenfalls eine drastische Verkürzung von Lebensqualitätsdiskussionen, wenn behauptet wird, dass die Situation, dass man eine Diagnose besser oder genauer stellen kann, schon ein Mehr an Lebensqualität zeige.

(Dirk Hellwig: Da stimme ich Ihnen zu!)

Selbstverständlich wäre es so, dass wir darauf in völliger Übereinstimmung mit anderen Wert legen würden, dass sich auch der Vorteil bei der Lebensqualität durch ordentliche vergleichende Studien belegen lässt. Es könnte sein, dass die Patienten gar nicht so glücklich darüber sind oder vorübergehende massive Einschränkungen in der Lebensqualität haben. Lebensqualität in dieser Form sehr vordergründig zu betrachten, halte ich nicht für adäquat.

Ich glaube in der Tat – Herr Scheibler, da würde ich zustimmen: Es bringt vermutlich nicht allzu viel, diese Diskussion weiterzuführen, weil wir uns jetzt über die unterschiedliche Interpretation von „besser“ austauschen können.

Ansonsten sind wir eigentlich so weit gewesen, dass wir hier im Moment über ein spezielles Studiendesign zur diagnostischen Güte diskutiert haben. Wir haben für das Institut einen guten Eindruck gewonnen, ob solche Studien – ich nehme Johansen als Beispiel – machbar sind oder nicht. Wir haben einen Eindruck davon bekommen, ob Studien generell, aber speziell auch zum unbekanntem Primärtumor im Sinne einer Nutzenevaluation – Kriterien haben wir schon – machbar sind und wie man sie sich vorstellen kann.

Wir haben – das möchte ich noch einmal erwähnen – doch in diesem und in dem anderen erörterten Bericht vergleichsweise äußerst differenzierte Argumentationen vorgelegt. Ich möchte mir auch den Hinweis erlauben, dass die Differenzierung, die das IQWiG teilweise an

den Tag legt, nicht selten dazu genutzt wird zu sagen: Ihr haltet euch aber nicht an bestimmte Vorgaben.

Ich denke aber, dass wir hiermit in eine sehr allgemeine Diskussion kommen, und möchte das Angebot aussprechen, weiterzudiskutieren. Aber mit dieser allgemeinen Form sollte jetzt nicht – diese Erörterung weiter zu belasten, ist falsch – wegen des Fortschreitens der Diskussion der Klärungsprozess verzögert werden. „Verzögern“ meine ich ausdrücklich in keiner Weise negativ, sondern rein zeitlich.

Jetzt ist meine Bitte, den Punkt an dieser Stelle abzuschließen. Über die Studiendesigns sind die Punkte kontrovers ausgetauscht, die man dazu austauschen sollte. Ich möchte nun zum Tagesordnungspunkt 3 übergehen. Frau Janßen.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Ist die Bestrahlungsplanung anhand von PET oder PET/CT ein geeigneter Surrogatparameter?

Inger Janßen: In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass eine präzisere Bestrahlungsplanung mithilfe der PET einen geeigneten Surrogatparameter darstellt. Allein anhand dieser Information wäre der Nutzen der PET ableitbar. Wie in den Methoden des Berichtes dargestellt, ist die Bestrahlungsplanung eine Managementänderung, die alleine, ohne den Bezug zu anderen patientenrelevanten Endpunkten, keine Aussage über den Nutzen der PET zulässt. Wir würden diesen Punkt gerne mit Ihnen diskutieren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Im Prinzip schließen sich die Argumente für die Begründung unserer Stellungnahme in diesem Punkt an den zuletzt diskutierten Nutzenaspekt in der Lebensqualität an. Zum anderen hat das Ganze aber auch mit Aspekten der Morbidität zu tun, die aus Bestrahlungsplanungsparametern abgelesen werden können.

Um jetzt den ersten Punkt nicht wieder zu sehr auszudehnen, will ich nur kurz das Argument zusammenfassen, warum wir der Ansicht sind, dass es bei der Bestrahlungsplanung von Bedeutung ist. Der Kliniker kann seine Entscheidung besser treffen, welches Zielvolumen einzugrenzen ist, weil die Intra- und Interobservervariabilität für die Definition des Zielvolumens bei Einsatz der PET-Diagnostik reduziert werden kann.

Das heißt also, man kann objektiv mit Parametern nachweisen, mit den Bestrahlungsvolumina, dass eine Reduktion des Zielvolumens für den Tumor stattfindet und entsprechend eine Dosisescalation stattfinden kann. Zum anderen kann die Normalgewebstoxizität eingespart werden, was letztlich in einer geringeren Morbidität für den Patienten resultiert.

Das Ganze kann man auch in der Literatur dadurch ablesen, dass man sich die publizierten Dosisvolumenhistogramme der Bestrahlungsplanung anschaut. Es ist Lehrbuchwissen, die sogenannten NTCPs, die Normal Tissue Complication Probabilities, heranzuziehen, um aus

den Dosisvolumenhistogrammen abzuschätzen, welche Morbidität aus einem Bestrahlungsplan resultiert. So hat man eben Surrogatmarker für den patientenrelevanten Nutzenendpunkt Morbidität, den man daraus ableiten kann.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Ich würde das gerne ergänzen. Er hat zwei Aspekte genannt. Der erste ist die Standardisierung, dass dadurch eben ein Vorteil vorhanden ist. Am anderen Ende steht der Normalgewebeschutz, dass also weniger nicht betroffenes Gewebe geschädigt wird und dass man dadurch, dass man weiß, wo der Schwerpunkt des Tumorgewebes liegt, den Bereich gezielter dosiseskalieren kann, insbesondere wenn man sich das leisten kann, weil man weniger Normalgewebesbeschädigung hat.

Insofern haben wir drei Vorteile – das würden wir jedenfalls gerne mit dem Wort „Nutzen“ belegen – durch die Standardisierung, die mögliche Eskalation und die geringere Normalgewebetoxizität. Das ermöglicht eine viel stärker individualisierte Therapie.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janßen.

Inger Janßen: Es ist nicht so, als würden wir diesem Konzept negativ entgegenstehen. Das klingt plausibel und ist natürlich auch für den Patienten relevant. Die Frage ist nur, ob das als Surrogat auch validiert ist. Wissen wir denn, wenn wir die Zielvolumina verringern, dass nicht eventuell Rezidive in dem Gebiet auftauchen können, das nicht mehr bestrahlt wurde, dass also patientenrelevante Endpunkte, wie wir sie definiert haben, durch diese Veränderung der Zielvolumina nicht negativ beeinflusst werden?

Jörg Kotzerke: Darf ich dazu Stellung nehmen?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Jörg Kotzerke: Wir haben in Dresden eine sehr enge Kooperation zwischen der Strahlentherapie und der Nuklearmedizin. Vor Kurzem erst wurde Prof. Herrmann emeritiert, der sehr viel für die Strahlenschutzkommission tätig gewesen ist. Sie haben ihn auch hier erlebt. Die Strahlentherapeuten haben, wenn eine Studie neu aufgelegt oder angedacht wird, einen engeren Zirkel gebildet, um zu prüfen: Ist das eine Studie, die beim BfS, dem Bundesamt für Strahlenschutz, angemeldet werden muss? Oder liegt sie doch noch in einem Korridor wie das Übliche oder die Unterscheidung zwischen Nord und Süd und Ost und West?

Diesen Punkt der besseren Standardisierung der unterschiedlichen Felder durch unterschiedliche Therapeuten werden Sie in diesem Fall nicht herausarbeiten können, weil es sich um etwas handelt, das in diesem Korridor liegt, weil verschiedene Leute ihn verschieden eingrenzen. Nun wäre es halt einheitlicher.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler.

Fülöp Scheibler: Das ist genau der Punkt. Die Tatsache, dass man durch ein neues Verfahren eine höhere Interraterreliabilität bekommt, ist prinzipiell eine schöne Sache. Nur wichtig wäre, dass die sich präziser auf den Punkt einigen, der auch wirklich Tumorgewebe ist. Denn wenn die sich präziser auf einen Punkt einigen, der genau 4 cm danebenliegt, ist zwar die Diagnose zwischen zwei Diagnostikern reliabler, aber sie ist falsch. Die Tatsache, dass die Interraterreliabilität vergrößert wird, heißt also noch nicht, dass die Gesamtvalidität ...

(Zuruf: Verringert!)

Dass sie verringert wird, heißt noch nicht, dass die Gesamtvalidität und der Nutzen letztlich steigen. Genau das haben wir damals mit Prof. Herrmann diskutiert. Wenn ich mich richtig erinnere, ist das auch in der Dokumentation und Würdigung der Erörterung zum A-Projekt dokumentiert worden. Er hat mir damals recht gegeben.

(Jörg Kotzerke: Ja!)

Das ist übrigens gar nicht unsere Erfindung. Sie haben mich auf die Übersichtsarbeit von Frau Grosu hingewiesen. Ich habe sie bis zum Schluss gelesen. Interessant ist der allerletzte Satz, in dem sie selber schreibt:

„Therefore, future clinical studies, based on integrated PET/CT or on PET/CT/MRI image fusion, which compare the outcome of biologically directed treatment with conventional treatment regimes, still need to be conducted for each individual tumor entity, before the BTV definition can generally be recommended.“

Eine ganz kurze Übersetzung ins Deutsche: Eine PET-gesteuerte Strahlentherapieplanung ist eine schöne Sache. Allerdings müsste man in vergleichenden Studien untersuchen, ob sie tatsächlich den Nutzen bringt, den man von ihr erwartet.

Jörg Kotzerke: Ich würde auch nichts anderes schreiben, wenn ich gerade Drittmittel für eine solche Studie einwerben möchte.

(Teilweise Heiterkeit)

Fülöp Scheibler: Sie unterstellen Ihrer Kollegin nicht, dass sie nur die Drittmittel einwerben will. Sie will dieses Thema untersuchen, oder? Ich würde schon erwarten, dass das ein Thema ist, das sie nicht einfach nur untersucht, weil es gerade dafür Drittmittel gibt, sondern weil ihr das unter den Nägeln brennt. Es ist also offenbar nicht ganz klar. Deswegen würde sie gerne eine vergleichende Studie machen. Wir sehen das genauso.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Neumeyer-Gromen.

Angela Neumeyer-Gromen: Herr Scheibler, nennen Sie mir doch eine klinisch-epidemiologische Studie, in der nicht steht: „Further studies are needed for ...“ Das tut man

zwar, aber das führt doch davon weg. Damit können Sie doch nicht beweisen, dass es keinen Nutzen hat

(Fülöp Scheibler: Moment, das ist ein Unterschied!)

oder dass der Nutzen nur so und so bewiesen ist. Jeder redliche Studienautor wird noch einmal gezielt Forschungsfelder benennen, auf denen man noch weiter gehend schauen kann. Das wird immer so sein. Zeigen Sie mir bitte eine Studie, in der das nicht steht. Dann würde ich sogar infrage stellen, ob die anständig diskutiert haben, was sie gemacht haben.

Moderator Jürgen Windeler: Wir entfernen uns gerade wieder ein bisschen von dem Thema, habe ich den Eindruck.

(Angela Neumeyer-Gromen: Nein!)

Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Herr Scheibler, ich gebe Ihnen absolut recht. Man kann den Nutzen im Sinne von Morbidität und Mortalität durch diese Studien konkretisieren, wie auch so schön darin steht. Im Nachgang zur letzten Erörterung habe ich mir angewöhnt, diese Sätze immer herauszustreichen, wenn ich für Zeitschriften als Reviewer tätig bin, weil man von Ihnen um die Ohren gehauen bekommt, dass diese Studie wieder nicht zu gebrauchen ist.

(Heiterkeit)

Aber Scherz beiseite: Die Frage ist, auf welchem Evidenzniveau der Nutzenbewertung wir sind.

(Angela Neumeyer-Gromen: Genau!)

Sie haben völlig recht: Es ist High-Level-Nutzenbewertung bzw. High-Level-Nutzennachweis, wenn ich das an Morbidität und Mortalität konkret nachweisen kann. Aber die Daten, die wir jetzt haben, und die Literaturdaten, die vorliegen, erlauben uns, das auch als patientenrelevanten Nutzennachweis zu akzeptieren und für die Bewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss heranzuziehen.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal zu diesem konkreten Punkt und auch zu Ihrer Aussage von gerade: Ich habe kein großes Problem damit, zunächst einmal zu sagen, dass eine bessere Bestrahlungsplanung mit der primären Zielsetzung, vor allen Dingen Begleitgewebe, umgebendes Gewebe, zu schonen, vermutlich etwas mit einer Verbesserung der unmittelbar therapiebezogenen Morbidität – darauf will ich auch Wert legen – zu tun hat. Das mag so plausibel sein.

Das ist aber nur ein Teil der entscheidenden Frage. Die entscheidende Frage – da möchte ich Sie um eine Antwort bitten –, die Frau Janßen auch schon formuliert hat, lautet – ich sage einmal etwas pointiert: Ist ausgeschlossen, dass man sich nur deshalb diese Vorteile bei der Morbidität anschauen muss, weil Schäden – Herr Langen hat vorhin den Begriff „Randrezidive“ im Zusammenhang mit Gliomen gebraucht – durch die Fokussierung der Bestrahlungsplanung im Sinne von nicht ausreichender Bestrahlung im Sinne von Rezidiven auftreten? Wenn das nicht vorkommen kann – harte Formulierung –, haben Sie recht. Dann könnte man sich, was die unmittelbar kurzfristige Morbidität angeht, auf diesen Punkt konzentrieren.

Ich vermute, dass das so nicht stimmt. Aber das ist eine reine Vermutung. Insofern würde ich erwarten, dass es Daten gibt, die zeigen – und das ist dann genau der Punkt –, dass man, wenn man schon diese Vorteile in der Morbidität durch die Bestrahlungsplanung hervorhebt und gar nicht unplausibel findet, gleichzeitig zeigen muss, dass es aber in den Effekten, im Überleben, im Rezidiv keine Nachteile hat. Deswegen die Frage an Sie. – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Es gibt eine Studie, die wir auch in unserer Stellungnahme erwähnt haben: von Dupréz aus Belgien, publiziert im Jahre 2010 im „International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics“. Hierin ist wirklich mit einer Dosisescalationsstudie gezeigt worden, dass ein PET nach Einleitung der Bestrahlung für eine Boost-Bestrahlung, für die Therapieplanung herangezogen werden kann. Da ist auch ein Morbiditätsvorteil dargestellt.

Ihre Frage, Herr Windeler, ist absolut berechtigt, ob bezüglich des Auftretens von Rezidiven und damit auch der Mortalität und natürlich auch Morbidität das Ganze von Nachteil sein kann, wobei man natürlich auch nicht mit unseren diagnostischen Verfahren das biologische Problem des Tumors an sich lösen kann. Die Probleme der Rezidive von bestrahlten Kopf-Hals-Tumoren sind natürlich auch ohne PET-Bestrahlung relevant.

Es ist, wie gesagt, absolut wünschenswert, eine derartige Studie durchzuführen. Aber es gibt bereits starke Hinweise darauf. Es gibt Publikationen, die das zumindest für die Morbidität schon einmal untersuchen. Es ist natürlich auch von der Dauer der Studiendurchführung her leichter, die Morbidität, die mit der Bestrahlung assoziiert ist, zu erfassen, als erst jahrelang auf die Rezidive zu warten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Ich möchte mit Analogieschlüssen argumentieren. Wir wissen auf der einen Seite vom Lymphom, dass es dort, wo FDG negativ gewesen ist und die Bestrahlung ausgesetzt wurde, typischerweise nicht zu einem Rezidiv kommt.

Eine zweite Analogie gibt es beim Lungenkarzinom, bei dem die Diskussion auch darum gegangen ist, welche Lymphknotenstationen denn nun eigentlich bestrahlt werden müssen oder auch nicht. Inzwischen hat man auch untersucht und weiß besser, dass eine Bestrahlung

auch nicht erforderlich ist, wenn die Lymphknoten nicht FDG-positiv gewesen sind. Ich kann diese Arbeit nachliefern. Ich habe sie momentan nicht parat.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janßen.

Inger Janßen: Ich möchte kurz auf die Dupréz-Studie zurückkommen. Ich habe sie nicht vor mir liegen, aber ich meine, ich habe sie mir durchgelesen. Darin ging es tatsächlich um die Toxizität, die durch eine präzisere Bestrahlungsplanung verringert werden kann. Das ist gerade das, was wir sagen. Das Konzept klingt zunächst plausibel, aber in der Studie wird meines Wissens nicht zeitgleich auch berichtet, dass die Gesamtmortalität oder die Rezidivrate zumindest gleichwertig wird, was die anderen Endpunkte angeht. Das ist das Dilemma. Das fehlt noch.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rütter.

Klaus Rütter: Das ist eine fachliche Debatte, in die ich mich eigentlich nicht einmischen wollte. Aber ich glaube, dass das Studiendesign, wenn es so gemacht würde, wie Herr Windeler das vorgeschlagen hat, eigentlich keine Ethikkommission passieren würde.

Die einzige Fragestellung, die ich mir in diesem Zusammenhang vorstellen kann, ist: Wir machen PET und reduzieren das Strahlenvolumen auf einen möglichst niedrigen Wert. – Als Vergleichsgruppe sagt man: Wir machen PET und nehmen einen größeren Sicherheitsabstand. – Aber zu sagen, wir machen kein PET und strahlen so wie früher, ist aus meiner Sicht nach der Literatur und dem, was Sie jetzt gesagt haben, eigentlich nicht mehr vertretbar.

Das ist ein Generalvorbehalt. Wenn Sie als IQWiG einen Bericht über ein 30 Jahre altes oder länger währendes diagnostisches Verfahren machen, ist es zu spät, die Studien zu machen, die Sie eigentlich zu Recht erwarten würden und die man vielleicht Anfang der 90er-Jahre hätte machen sollen.

(Kopfschütteln von Fülöp Scheibler)

Moderator Jürgen Windeler: Wir haben die Frage jetzt mehrmals gestellt, ob diese spezifische Bestrahlungsplanung nicht denkbar mit Nachteilen für die Patienten bezüglich Rezidiven und Mortalität verbunden ist. Wenn sie noch gar nicht geklärt ist, sehe ich kein ethisches Problem, solch eine Studie zu machen. – Frau Kunz.

Regina Kunz: Ich würde ganz gerne noch einmal zur Dupréz-Studie antworten. Ich denke, man sollte sich klar darüber sein, dass das Ziel der Dupréz-Studie die Untersuchung der Methodik, der Durchführbarkeit, Feasibility und Acute Toxicity war. Sie beschreibt sich selbst als eine Phase-1-Studie, also im Endeffekt als eine Vorbereitung für fundiertere Untersuchungen, die eine möglicherweise definitive Aussage erlauben.

Die Studie selber ist an insgesamt 21 Patienten durchgeführt worden. Wir haben also ein Minikollektiv. Ich finde es problematisch – auch aus Patientensicht –, das aus solch einer kleinen Studie heraus, die von vorneherein als eine vorbereitende Studie für etwas Größeres angelegt war, zu behandeln, als wären es definitive Daten. Ich denke, das sollten wir nicht machen.

(Dirk Hellwig meldet sich zu Wort.)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig, sofort. – Nur kurz ein Zwischenfazit: Ich habe den Eindruck, dass wir in der Meinungsbildung zu dieser Frage, so will ich einmal vorsichtig sagen, relativ weit gekommen sind. Aber noch einmal: Das war mein Eindruck. – Jetzt kommen Sie.

Dirk Hellwig: Frau Kunz, ich kann Ihnen direkt darauf antworten. Ich sehe den Sinn des IQWiG-Berichtes darin, dem Gemeinsamen Bundesausschuss den medizinischen Kenntnisstand zu vermitteln. Daher ist er eigentlich in meinen Augen dafür geeignet, diese wichtige Option der PET-basierten Bestrahlungsplanung in diesem Indikationsbereich darzustellen. Denn wie Sie schon sagen: Das ist eine Studie, die die Toxizität, sprich: die Morbidität, als patientenrelevanten Nutzen oder Endpunkt für eine Nutzenbewertung erfasst.

Wir freuen uns, dass wir diese Literaturstelle überhaupt haben, damit man eine vernünftige Nutzenbewertung auf der Basis des derzeitigen Kenntnisstandes vornehmen kann. Sie haben völlig recht: Wir wünschen uns alle – das haben wir jetzt schon ein paar Mal gesagt –, dass auch die Mortalität letztlich einmal analysiert wird. Aber eigentlich ist das der derzeitige Kenntnisstand. Daher sollte man das in die Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss einbeziehen.

Regina Kunz: Darf ich darauf noch einmal antworten?

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Regina Kunz: Wenn es das Einzige ist, was wir haben, ist es wahrscheinlich richtig, es zu würdigen, aber auch in der Position in unserer Argumentationskette. Wenn wir im Arzneimittelbereich sagten, eine Phase-1-Studie soll die Grundlage im Management sein, ein Arzneimittel zu übernehmen oder nicht zu übernehmen, hätten die meisten Leute ein Problem. Es würde nicht einmal die FDA passieren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Frau Kunz, im Zusammenhang mit dieser Frage kann man wieder das Argument der seltenen Erkrankung anführen. Wenn Sie arzneimittelrechtliche Aspekte erwähnen, kann ich auch sagen, dass das Zulassungsrecht für Medikamente für die Versorgung seltener Erkrankungen anders ist als für die Versorgung von Erkrankungen mit großer Häufigkeit. Wir reden hier im Moment über eine Erkrankung, die nach der Definition

sowohl der EU als auch des Gemeinsamen Bundesausschusses unter die Definition der seltenen Erkrankungen fällt.

Moderator Jürgen Windeler: Ich schlage vor, dass wir das jetzt als Meinungsäußerung so stehen lassen und TOP 3 abschließen. Denn sonst kommen wir in einen Bereich von Arzneimittelbewertungen, den wir hier, glaube ich, auch aus Mangel an Spezialkompetenz nicht weiter vertiefen sollten. Ich würde gerne zum TOP 4 kommen, in dem es noch einmal um die Recherchen geht.

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Ausschluss von Studien

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig, da Sie den Vorschlag gemacht haben, den Tagesordnungspunkt aufzunehmen, bitte ich Sie, den Aufschlag zu machen.

Dirk Hellwig: Schönen Dank für die Worterteilung. – Unsere Kritik, die wir in unserer Stellungnahme geäußert haben, bezog sich darauf, dass zum einen der Zeitraum der Literaturrecherche sehr weit zurückliegt. Es ist in Ihrem Vorbericht dokumentiert, dass diese Literaturrecherche im Juni 2009, also vor mehr als einem Jahr, erfolgte. Das war sogar noch vor der Veröffentlichung des Berichtsplanes. Wir haben keine Dokumentation einer Aktualisierung gesehen. Das kommt uns wirklich sehr alt vor.

Moderator Jürgen Windeler: Können wir das vielleicht kommentieren? Das wäre am einfachsten. Dann kann man das sortieren.

Dirk Hellwig: Gut, dann rede ich gleich weiter.

Inger Janßen: Der Zeitpunkt stimmt. Das war die Erstrecherche. Wie wir gerade schon in der anderen Erörterung gehört haben: Nach der Veröffentlichung des Vorberichtes ist standardmäßig eine Aktualisierung geplant. Die ist auch schon erfolgt. Insofern aktualisieren wir das.

Jetzt habe ich gerade Ihren zweiten Punkt ...

Dirk Hellwig: So weit bin ich gar nicht gekommen.

(Fülöp Scheibler: Wir beantworten ihn aber trotzdem! – Heiterkeit)

Moderator Jürgen Windeler: Das war, glaube ich, der Punkt. Frau Janßen hat es gesagt; ich kann das verallgemeinern: Das ist hier genauso gelaufen, wie es üblicherweise läuft. – Herr Hellwig.

Dirk Hellwig: Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Literaturrecherche lückenhaft zu sein scheint, weil einige Studien nicht identifiziert wurden.

Was uns auch die Durchsicht des Vorberichtes sehr erschwert hat, war, dass wir nicht nachvollziehen konnten, welche Ausschlusskriterien bei den einzelnen Studien verwendet

wurden. Sie haben in der Dokumentation der Recherchedurchsicht und des Verwerfens der Studien ein Diagramm in Ihrem Vorbericht; das ist Abbildung 1. Für uns ist nicht nachvollziehbar, aufgrund welcher Kriterien bei welcher zu bearbeitenden Fragestellung die Ausschlüsse erfolgten. Deswegen hatten wir bereits in unserer Stellungnahme gefordert, dass man eine Aufschlüsselung für die verschiedenen Fragestellungen vornehmen müsse.

Denn wenn ich für eine Zeitschrift ein Review durchführen muss, verlange ich eigentlich eine derartige Aufstellung für die verschiedenen Fragestellungen. Ich würde nicht einmal weiterlesen wollen, wenn ich die verschiedenen Indikationsfelder nicht habe. Das war kaum nachvollziehbar.

Für uns ist es wirklich ein sehr großes Problem zu überschauen, welche Studien bei welcher Fragestellung ausgeschlossen wurden. Denn für uns sind einige Studien, die ausgeschlossen wurden, bei Indikationsfeldern anzuwenden. Das ist im Vorbericht sehr unübersichtlich.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janßen.

Inger Janßen: Vielleicht kann ich den Anfang machen. Der zweite Punkt, den ich gerade noch sagen wollte, der mir jetzt wieder eingefallen ist, war, dass die Suche vor Veröffentlichung des Berichtsplanes erfolgt ist. Das liegt zwar vor Veröffentlichung des endgültigen Berichts, aber wir haben den vorläufigen Berichtsplan, den wir erörtern. Danach wird die Suche in den Datenbanken durchgeführt. Das ist deswegen natürlich vor Veröffentlichung des endgültigen Berichtsplanes gelaufen. Das war alles ganz standardgemäß.

Dann zum zweiten Punkt: Flowchart und gesammelte Darstellung für alle einzelnen Fragestellungen. Unser Problem war, dass wir nicht nur eine und auch nicht zwei Fragestellungen haben, sondern eigentlich vier große Themen. Zudem haben wir die Nutzen- und jeweils die diagnostischen Studien.

(Zustimmung von Jörg Kotzerke und Dirk Hellwig)

Es war auch praktisch nicht möglich, bis zu 15 verschiedene Suchstrategien – ich glaube, so viele wären es dann – mit den ganzen Duplikaten parallel laufen zu lassen. Es hätte eine Explosion an Treffern gegeben, wenn wir das komplett immer wieder neu gemacht hätten. Ich mag mir gar nicht ausmalen, was wir da hätten screenen müssen, zumal das so schon eine Menge war.

Insofern haben wir die Suche sehr sensitiv gemacht. Wir haben in der Suche direkt alles mit eingeschlossen. Wir haben im Grunde für PET und für Kopf- und Halstumore gesucht und keine Restriktionen für Nutzenstudien, für Studientypen oder für einzelne Fragestellungen gemacht. Wir haben versucht, alles zu erfassen, und dann gescreent – im Hinterkopf die Fragestellungen, die wir haben, und was dafür relevant ist.

Vielleicht kann Frau Raatz noch einmal detailliert sagen, wie sie das Gut erst einmal auf Relevanz geprüft, dann eingeordnet sowie ein- und ausgeschlossen und entschieden haben, für welche Fragestellungen es relevant ist.

Heike Raatz: Wie bei einem normalen systematischen Review ist es üblich, erst einmal ein Titel-Abstract-Screening zu machen. Es gibt keine Ein- und Ausschlussgründe, die angegeben werden.

Ich muss vielleicht auch noch erwähnen: Wir haben fast 3600 Referenzen gescreent. Wenn Sie für jede dieser Referenzen eine Begründung und es nach Fragestellung trennen wollten, wäre der Bericht fünfmal so dick. Dann werden die Volltexte bestellt und es wird noch einmal ein Volltextscreening durchgeführt.

Man muss auch bedenken, dass manche Studien mehrere Fragestellungen abdecken. Das heißt, in einem Bericht, in dem ich mehrere Fragestellungen diskutiere, würde ich unter Umständen die gleiche Studie mehrfach zitieren und wieder den gleichen Ausschlussgrund angeben. Ich glaube, es bringt eigentlich keinen Informationsgewinn für Sie, wenn wir das aufteilen. Hinten steht das Ausschlusskriterium. Wenn Sie bei einer bestimmten Studie denken, sie sollte hineinkommen, wissen Sie, um welche Frage es geht. Insofern sehe ich nicht so ganz, inwieweit eine Auftrennung zu jeder Unterfragestellung einen Informationsgewinn bedeuten würde.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt erteile ich Herrn Rüter das Wort.

Klaus Rüter: Ich habe noch zwei Aspekte zu den Ausschlussgründen. Sie haben als Ausschlusskriterium A3c: Studien, die in einen Zeitraum fielen, der durch die Literatursuchen der systematischen Übersichtsarbeiten abgedeckt war. Dabei vertrauen Sie natürlich sehr auf die Studien. Eigentlich ist der Nachweis erforderlich, dass die Studien tatsächlich in diesen Übersichtsarbeiten erforderlich sind und berücksichtigt wurden. Haben Sie das getan? Haben Sie das geprüft?

Dann möchte ich noch einmal auf das zurückkommen, was ich am Anfang angesprochen hatte: der Ausschlussgrund „keine PET“. Von 903 ausgeschlossenen Publikationen tragen 226 Studien den Ausschlussgrund „keine Prüfung der PET bzw. PET/CT“. Da ist ein Generalverdacht; das kann nicht sein. Wir können diese 226 Studien jetzt nicht durchgehen; das ist mir schon klar. Aber ich wäre doch daran interessiert, dass Sie das für ein paar Studien zeigen. Wir haben in unserer Stellungnahme eine sehr kleine Auswahl getroffen, die etwas willkürlich ist, zum Teil aber auch solche Studien betrifft, die aus unserer Sicht inhaltlich relevant wären.

Ich möchte zum Beispiel auf die Studie Nr. 9, Abgral, oder Nr. 695, Roh, Nr. 737, Scott, und Nr. 883, Yen, zu sprechen kommen. Das ist eine Auswahl an Studien, bei denen dieser Ausschlussgrund „keine Prüfung der PET bzw. PET/CT“ genannt wurde. Ich kann nicht

sehen, dass das, was Sie am Anfang der Diskussion als mögliche Ursache für diesen Ausschluss genannt haben, zutrifft.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Herr Kotzerke und dann Herr Hellwig.

Jörg Kotzerke: Ach so, es soll nicht direkt darauf geantwortet werden? Okay.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, dann klären wir vielleicht diese Frage, wenn Sie einverstanden sind, Herr Hellwig.

Inger Janßen: Ich habe zum einen etwas zu den eingeschlossenen Reviews zu sagen, dass wir nicht mehr prüfen, ob die Studien, die in diesen Zeitraum fallen, tatsächlich in den Reviews enthalten sind. Das ist unsere Methodik bei der Bewertung der Sekundärliteratur. Wir schließen tatsächlich nur systematische Reviews ein, die bestimmte Qualitätskriterien erfüllen, unter anderem, dass die Suche dieser Reviews systematisch und umfassend gewesen ist.

Wir erlauben uns allerdings auch Mut zur Lücke, dass eventuell diese Reviews die eine oder andere Studie in diesem Zeitraum nicht eingeschlossen haben. Das ist aus pragmatischen Gründen natürlich beschrieben worden. Das war uns schon bewusst. Möchte Herr Scheibler das noch ergänzen?

Fülöp Scheibler: Ich habe eine kurze Ergänzung dazu: Man muss immer überlegen, welchen Fehler man dabei begeht. Es geht um systematische Übersichten zur diagnostischen Güte. Sie haben zu einer Fragestellung beispielsweise drei systematische Übersichten mit 40 Primärstudien. Von allen drei systematischen Übersichten behaupten wir, dass sie qualitativ hochwertig sind, was beinhaltet, dass auch die Suchen möglichst vollständig waren.

Es mag sein, dass diese drei systematischen Übersichten in einem Zeitraum von 20 Jahren eine Primärstudie mit 30 Patienten zur diagnostischen Güte übersehen haben. Was schätzen Sie: Wie stark würde sich das Gesamtergebnis verändern, würde man diese eine Primärstudie noch identifizieren und berücksichtigen? Wir meinen, das ist marginal.

Deswegen erlauben wir uns, gerade für diese zurückliegenden Zeiträume, die eigentlich aus technologischer Sicht schon gar nicht mehr interessant sind, diese einzelnen Primärstudien, die möglicherweise in der systematischen Übersicht nicht vorkommen, zu vernachlässigen und konzentrieren uns in der Ergänzungsrecherche auf die aktuellen Zeiträume.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janßen, kann man noch etwas zu den Ausschlussgründen sagen? Sie hatten das am Anfang erläutert, aber Herr Rüter war noch nicht befriedigt.

Inger Janßen: Sie hatten gerade vier Studien, die Sie speziell nennen möchten.

(Jörg Kotzerke: Das war Nr. 9, Abgral!)

Ja, das war einmal Abgral.

(Klaus Rüter: Roh et al., Nr. 695!)

Fülöp Scheibler: Ich habe einen Vorschlag zum Vorgehen, denn es sind wahnsinnig viele Studien; das haben Sie selber erwähnt. Ich glaube, diese Quantität können wir heute Nachmittag nicht bewältigen. Sowie so werden Sie alle Primärstudien, die Sie mit Einschlussforderung im Rahmen Ihrer Stellungnahmen genannt haben oder auch im Rahmen der heutigen Erörterung nennen, im Abschlussbericht finden.

Im Diskussionsteil gibt es eine Tabelle „Würdigung der Studien mit Einschlussforderungen aus der Anhörung“, in der die einzelnen Studien mit den Ausschlussgründen – die sind dort näher erläutert – und dem Ausschlussgrund, den wir vergeben haben, aufgelistet sind. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei. Frau Janßen hatte ganz am Anfang schon diese Sache mit der PET erwähnt, die Sie jetzt wieder aufgegriffen haben. Das ist nicht nur die PET, sondern es geht um die PET, um einen geeigneten Referenzstandard und um die Vergleichsdiagnostik.

Im Abschlussbericht wird auf jeden Fall etwas zum Ausschlussgrund E2 stehen. Positronen-emissionstomographie, geeigneter Referenzstandard und ein direkter Vergleich mit einer konventionellen diagnostischen Strategie: Diese drei Aspekte müssen erfüllt sein, damit wir die Studie einschließen. Eine dieser drei Voraussetzungen ist nicht erfüllt, wenn wir die Studie ausschließen.

Klaus Rüter: Darauf muss ich direkt antworten. Es ist für mich auch verständlich, nur möchte ich noch einmal erklären, was unsere Befürchtung ist. Bei so vielen aus diesem Grunde ausgeschlossenen Studien haben wir natürlich den Verdacht auf einen systematischen Fehler. Wenn er wirklich aufgetreten ist, nützt es uns wenig, wenn das im Abschlussbericht noch irgendwie erklärt wird. Der müsste jetzt aufgedeckt werden.

(Angela Neumeyer-Gromen: Genau!)

Fülöp Scheibler: Nein, wir beschäftigen uns, seitdem wir Ihre Stellungnahme haben, mit diesen Studien und prüfen, ob wir da eine systematische ... Es ist nie ausgeschlossen, das man einen Fehler macht. Aber jetzt prüfen wir für jede einzelne Studie noch einmal: Sind die Einschlusskriterien erfüllt, oder haben wir irgendetwas übersehen? Bisher haben wir zu den eingegangenen Stellungnahmen, ähnlich wie auch beim Gliombericht, tatsächlich ... Die Ausschlüsse sind berechtigt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hellwig unmittelbar dazu?

Dirk Hellwig: Ich möchte meine Bedenken noch einmal äußern. Ich kann Ihren Wunsch, das Ganze pragmatisch abzuhandeln, absolut nachvollziehen. Aber dennoch ist eine akribische Vorgehensweise zu fordern,

(Zustimmung von Inger Janßen)

dass man diese Ausschlussgründe dokumentiert – das tun Sie –, auch für die einzelnen Indikationsbereiche.

So, wie es jetzt im Vorbericht im Anhang dokumentiert ist, können wir lediglich ersehen, dass die Studie insgesamt ausgeschlossen wurde, weil irgendwelche Kriterien nicht erfüllt waren. Wir können aber nicht nachvollziehen, warum diese Kriterien bei welcher Fragestellung nicht erfüllt waren. Das führt zu unseren schwerwiegenden Bedenken, mit welcher Genauigkeit diese Literaturrecherche durchgeführt wurde.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt ist Frau Neumeyer-Gromen dran. Bitte schön.

Angela Neumeyer-Gromen: Grundsätzlich habe ich Sie richtig verstanden: Sie haben in dieser Auflistung bei den Ausschlussgründen eigentlich immer nur denjenigen genannt, der Ihnen am wichtigsten erschien?

(Zustimmung von Fülöp Scheibler und Inger Janßen)

Okay. Das war eine Rückfrage.

Ich habe immer noch nicht ganz verstanden, wie Sie mit diesem Snowballing-System umgehen, was ich eigentlich aus systematischen Übersichtsarbeiten kenne: Man schaut sich auch die Literaturangaben der Originalliteratur und von systematischen Reviews an. Wenn dort welche eingeschlossen waren, haben Sie nicht noch einmal hineingeschaut? Das ist auch okay, denn dieses systematische Review wäre dann drin, richtig? Wenn Sie ein systematisches Review in eine Meta-Analyse einschließen, haben Sie nicht mehr geschaut? Das fände ich auch grundsätzlich logisch, denn dann ist es drin, weil diese systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt ist –

(Fülöp Scheibler: Ja!)

angenommen, sie erfüllt die qualitativen Kriterien.

Aber was ist, wenn Sie so etwas ausschließen, indem Sie sagen, die haben keine richtige Qualitätsbewertung gemacht usw.? Ich fände es total wichtig und würde in jedem Fall empfehlen, die Literaturliste durchzugehen, auch wenn man Kritik am systematischen Review hat und selbst dann, wenn man sagt: Das schließen wir wegen der Kritikpunkte aus.

(Fülöp Scheibler: Ja!)

Sonst geht einem wirklich etwas durch die Lappen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Scheibler und dann Herr Sauerland.

Fülöp Scheibler: Direkte Antwort: Das machen wir selbstverständlich. Bei allem, was wir als potenziell relevante systematische Übersicht, Leitlinie, HTA-Berichte identifiziert haben und dann im zweiten Schritt wieder aus irgendwelchen Qualitätskriterien ausschließen, werden die Literaturlisten geprüft, ob möglicherweise relevante Primärstudien enthalten sind – aber auch nur für den Zeitraum der Ergänzungsrecherche. Das muss man dazusagen.

(Angela Neumeyer-Gromen: Also nur Ergänzungsrecherche?)

Inger Janßen: Weil der Zeitraum, für den wir eingeschlossene systematische Reviews haben ... Angenommen, wir haben Reviews, die bis 2005 gesucht haben, und wir haben einen Review von 2007, den wir ausschließen, weil er qualitativ nicht hochwertig genug wäre. Wir würden die Liste der eingeschlossenen Studien durchschauen und zehn Studien finden, die vor 2005 veröffentlicht wurden. Die würden wir nicht berücksichtigen, weil dieser Suchzeitraum mit dem eingeschlossenen Review bereits abgedeckt ist.

Hätte dieser nicht eingeschlossene Review aber Studien aus dem Jahr 2007 – das wäre unser Ergänzungszeitraum –, würden wir die Studien einschließen, wenn sie relevant wären.

(Angela Neumeyer-Gromen: Und Originalarbeiten?)

Genau, die Originalarbeiten.

(Angela Neumeyer-Gromen: Das machen Sie auch? Also, Sie machen systematische Reviews und auch die originären Studien? Das sind ja auch Originalarbeiten! – Gegenruf von Fülöp Scheibler: Ja!)

Genau.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerland, Herr Kotzerke und Herr Hellwig.

Stefan Sauerland: Ich möchte noch auf die beiden Fragen antworten. Zum hohen Anteil an Studien, die mit dem Ausschlussgrund „keine PET“ ausgeschlossen wurden, was Sie bemerkt hatten: Ich habe mir eine solche Studie angeschaut. Das sind überwiegend Studien, bei denen zwar die PET untersucht, aber keine vergleichsdiagnostische Technologie evaluiert wurde. Das ist meines Erachtens nachvollziehbar, weil wir natürlich auch einen Anspruch haben, vergleichend zu fragen.

Zum Zweiten, was Sie angesprochen hatten, Herr Hellwig: Ich glaube schon, dass es nicht notwendig ist, eine Unterteilung der ausgeschlossenen Referenzen danach zu machen, für welches Themenfeld sie betrachtet wurden. In 99 % dieser Artikel ist doch allein aufgrund des

Titels klar, dass es sich um eine Arbeit zu Kopf-Hals-Tumoren oder um eine Arbeit zu unbekanntem Primärtumoren handelt.

(Dirk Hellwig: Darum ging es nicht!)

Sondern? Vielleicht können Sie das gleich erläutern.

Dirk Hellwig: Kann ich darauf vielleicht direkt antworten? – Es geht mir darum, dass Subindikationen, einzelne Fragestellungen, formuliert waren, wie es auch in Ihrem Berichtsplan steht, wenn ich zitieren darf. Beispielsweise sollen die Fragestellungen „Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen“, „Detektion von Fernmetastasen“ und „Detektion von synchronen Zweitumoren“ separat bearbeitet werden. Irgendwo in der Zusammenfassung Ihres Berichtes finden wir dann den Hinweis darauf, dass es wenige Studien gebe.

Wenn aber diese Studien gar nicht separat gesucht wurden, ist es natürlich klar, dass von – wie viele waren es? – 900 Studien zu PET bei Kopf-Hals-Tumoren auf einmal nichts mehr übrig bleibt. Es ist doch wirklich sehr erstaunlich, dass von der ganzen Literatur nichts durch Ihren Filter kommt.

(Widerspruch von Fülöp Scheibler)

Eine Anmerkung möchte ich direkt noch loswerden: Wenn diese Subindikationen zu bearbeiten sind und Sie bei den Literaturverzeichnissen der in systematischen Reviews erfassten Originalarbeiten auf den weiteren Einschluss verzichten, ist die Gefahr besonders groß, dass ich aus dieser Primärliteratur nicht mehr die Rohdaten in Vierfeldertafeln verwandeln kann, um diese Frage adäquat zu bearbeiten. Daher – ich kann mich nur wiederholen – bestehen große Zweifel an der methodischen Validität dieses Vorgehens.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte gerne zwei Bemerkungen machen. Ich finde es bedenkenswert, berechtigt zu fordern – das ist auch das Selbstverständnis des Instituts –, eine möglichst sensitive Suche zu machen, um nichts zu übersehen. Die banale Konsequenz ist, dass man das meiste für die Bewertung nicht berücksichtigen kann, weil es „Ballast“, ohne Daten oder was auch immer ist.

Zweitens. Ich finde, wir führen hier eine grundsätzlich sinnvolle Diskussion. Ich könnte mir aber vorstellen, dass sie ein bisschen dadurch angereichert würde, dass konkrete Studien genannt werden, die in dieser Suchstrategie und in dieser Vorgehensweise völlig unangemessenerweise – ein Beispiel habe ich bisher noch nicht gehört – ausgeschlossen worden sind.

Grundsätzlich sagen wir Ihnen zu – das ist das übliche Vorgehen : Alle Dinge, die Sie uns nennen – wir haben offenbar in der Thematik eine ganze Menge genannt; das finde ich völlig sinnvoll –, werden noch einmal daraufhin geprüft, ob wir sie gefunden haben, warum wir sie gegebenenfalls nicht gefunden haben – das kann im Einzelfall einmal sein; das weiß ich jetzt

nicht – bzw. warum sie ausgeschlossen worden sind. Die Ausschlussgründe werden wir differenzierter als im Vorbericht darstellen. Das haben wir auch zugesagt.

Insofern fände ich es schön, wenn wir die Diskussion ein bisschen konkretisieren könnten, anstatt im Allgemeinen über Zweifel am wissenschaftlichen Vorgehen zu reden. Das ist wenig greifbar, finde ich. – Herr Kotzerke.

Jörg Kotzerke: Wir haben jetzt über den Ausschluss von Studien bzw. von Originalarbeiten geredet. Mein Punkt betraf die Meta-Analysen. Ich liebe sie nicht so; aber wenn sie schon einmal da sind: Von neun Meta-Analysen, die für mich eine vergleichbare Qualität hatten, wurden vier genutzt und fünf ausgeschlossen. Ich habe einfach ein Problem, das nachzuvollziehen.

Sie haben zugesagt, dass irgendwann dargestellt werden wird, warum das der Fall ist. Aber Sie können vielleicht einfach aus der hohlen Hand sagen, warum das bei Dong / Liu, Pasamontes, Rusthoven und Seve der Fall ist. Mir reicht eine einzige, wenn Sie bei Pasamontes Pingarron sagen, warum sie schlecht ist. Das ist Nr. 624.

Heike Raatz: Pasamontes speziell hat zum Beispiel in seiner Meta-Analyse keine Vergleichstests untersucht. Das wäre für uns relevant gewesen.

Zudem hatten wir in der Methodik definiert ... Ich muss gerade noch einmal schauen; irgendwo habe ich auch notiert, welche Seiten das sind.

(Inger Janßen: Bei den Einschlusskriterien!)

Auf Seite 27 unter „sonstige Charakteristika“ haben wir in unserer Methodik bestimmte Anforderungen an die systematischen Reviews gestellt, die wir einschließen wollen, damit wir anhand der Publikationen beurteilen können, wie die Datenlage ist, also zum Beispiel auch die Einsicht haben, welche diagnostische Güte die Primärstudien als Resultate hatten, wie die Methodik beurteilt wurde etc.

Ich habe Pasamontes nicht hier. Ich kann jetzt nicht konkret auf die Studie bezogen antworten, was genau das Problem war. Ich habe einfach nur meine Notiz, dass damals die sonstigen Charakteristika, also die Transparenz der Darstellung, dass wir aufgrund der Meta-Analyse nachvollziehen können, wie die Datenlage ist, gefehlt hat. Ob das die Studiedarstellung selbst oder die Beurteilung der Methodik war, kann ich jetzt nicht beurteilen. Dazu liegen mir jetzt nicht die Unterlagen vor.

Jörg Kotzerke: Auf mich wirkt das beinahe besser als der Bericht, jedenfalls in der Anzahl der verschiedenen Grafiken und der Übersichtlichkeit. Insofern finde ich es wirklich erforderlich, im Detail zu klären, warum diese Arbeiten ausgeschlossen wurden.

Heike Raatz: Ich kann noch einmal in unserer Beurteilung nachschauen.

Regina Kunz: Wir haben Ihnen für den schriftlichen Bericht versprochen, dass wir darin genau sagen, welche dieser Einschlusskriterien im Endeffekt nicht erfüllt gewesen sind, die a priori festgelegt worden sind. Das wären Anforderungen sowohl an die methodische Qualität als auch an die Informationen, die in den Studien vorhanden sein müssen, damit wir wissen, ob sie wertvoll ist, um die Frage aus dem G-BA zu beantworten.

Jörg Kotzerke: Dann haben wir aber keine Möglichkeit mehr, dazu Stellung zu nehmen. Ich empfinde dieses ganze Treffen so, dass wir miteinander im Gespräch sind und uns erklären, warum bestimmte Dinge so sind. Wenn wir nur noch vor abgeschlossene Tatsachen, vor einen endgültigen Abschlussbericht gestellt werden, finde ich das unangemessen.

(Klaus Rüter meldet sich zu Wort.)

Moderator Jürgen Windeler: Entschuldigung, Herr Rüter, aber dann will ich noch einmal allgemein sagen, was ich am Anfang gesagt habe. Diese wissenschaftliche Erörterung dient dazu, die Fragen, die uns zu den Stellungnahmen geblieben sind, zu klären.

Dass wir uns mit den schriftlich eingereichten Unterlagen intensiv befassen, sie sorgfältig prüfen und darlegen, was das Ergebnis dieser Prüfung war, ist sozusagen unterhalb oder oberhalb – wie Sie wollen – dieser wissenschaftlichen Erörterungsebene selbstverständlich.

Ich glaube, dass es schon ein relativ weitreichendes Zugeständnis ist, das ich aber auch völlig in Ordnung finde, dass wir an diesen Stellen nicht nur schreiben „Ausschlussgrund XY“ und es Ihnen überlassen nachzuschauen, was E2 denn nun war, sondern im Detail in den Endbericht schreiben, in welcher Weise wir uns mit den Quellen auseinandergesetzt und welches Ergebnis wir daraus gezogen haben.

Eine weitere nochmalige Runde ist in diesem Prozess einfach nicht vorgesehen. Das ist zum einen sinnvoll und zum anderen bei Zeitschriftenreviews, weil Sie das Thema öfter erwähnt haben, in der Weise auch nicht der übliche Standard. – Herr Rüter hat sich schon vor langer Zeit gemeldet.

Klaus Rüter: Ich habe herausgehört, dass hinter diesem Ausschlussgrund „keine Prüfung der PET bzw. PET/CT“ häufig offenbar auch steht: kein Vergleichstest. – Ich möchte nicht wieder die Diskussion von vorhin aufbringen, aber das ist beim PET offensichtlich einfach eine Besonderheit. Das muss man auch berücksichtigen.

Ich erinnere an die CUP-Diagnostik. Es wurde ganz viel gemacht. Es gibt viele Studien, die fragen: Kann man mit PET, nachdem vieles gemacht wurde, herausfinden, ob es einen Primärtumor gibt? – Dazu gibt es natürlich vom Studiendesign her kein Vergleichsverfahren.

Die Studie von Scott, die ich genannt habe, ist, wie ich finde, eine sehr wichtige Studie. Darin werden Patienten, die eine normale Abklärung hatten, mit Patienten verglichen, die zusätzlich

ein PET hatten. Auch dazu gibt es keinen Vergleichstest. Trotzdem ist diese Studie äußerst relevant und beinhaltet natürlich PET.

Das heißt also, wenn Sie das alles noch einmal durchgehen, seien Sie bitte vorsichtig mit diesem Zusatzgrund „kein Vergleichstest“.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, das haben wir aufgenommen.

Gibt es zu diesem Punkt noch weiteren Hinweis- oder Gesprächsbedarf? – Das sehe ich nicht. Dann schließe ich den neuen Tagesordnungspunkt 4 ab und komme zum geänderten TOP 5 „Verschiedenes“.

4.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Haben Sie noch Ergänzungen, ergänzende Nachfragen, Bemerkungen über das hinaus, was diskutiert worden ist? – Herr Rüter.

Klaus Rüter: Ich möchte auf einen Punkt zurückkommen, der mir auch wichtig erscheint und den wir in der Stellungnahme angedeutet haben. Sie haben im Bericht zu Recht darauf hingewiesen, dass es keine Studienergebnisse gibt, die aus dem Studienregister herauszuziehen sind. Aber bei den Studien, die zurzeit noch laufen, gibt es sehr interessante.

Ich versetze mich wieder in die Lage des G-BA. Er will wissen: Wie ist die PET einzuordnen? Dann ist natürlich die Information, wie diese Studien, die noch laufen, beschaffen sind und welchen Aussagewert sie sehr wahrscheinlich haben werden, äußerst relevant. Deswegen möchte ich Sie bitten, das unbedingt zu erwähnen. Ich weiß nicht, ob Sie jetzt sagen, dass das aus methodischen Gründen nicht möglich ist. Aber als relevante Informationen stufe ich das schon ein.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janßen.

Inger Janßen: Das stimmt. Wir haben uns auch die Studienregister angeschaut. Wir haben danach gesucht, ob es relevante Studien vor allem zum Nutzen der PET gibt. Es gibt durchaus welche. Sie hatten uns zwei Studien genannt. Eine davon haben wir selber auch auf dem Schirm, nämlich eine Studie, die in England läuft. Wir haben auch schon das Protokoll angefragt. Sie sieht sehr vielversprechend aus, läuft aber leider noch bis 2013. Insofern werden wir im Abschlussbericht darauf hinweisen, dass es sie gibt, erhoffen uns jetzt aber keine Daten.

Die zweite Studie, die Sie uns genannt haben, hatten wir nicht; das habe ich noch einmal nachgeschaut. Sie ist aber laut Studienregistereintrag gestoppt worden, wie ich gesehen habe.

(Angela Neumeyer-Gromen: Warum?)

Das weiß ich nicht. Ich habe das bei ClinicalTrials.gov herausgesucht. Dort stand nur, dass diese Studie gecancelt wurde – ich glaube, das war aufgrund von Rekrutierungsproblemen der Fall.

(Angela Neumeyer-Gromen: Womit wir gerade beim Thema sind!)

Aber ich bin mir nicht ganz sicher. Ich möchte das nicht definitiv sagen. Auf jeden Fall läuft diese Studie nicht mehr.

Es gibt aber noch eine weitere Studie zu Larynxkarzinomen in den Niederlanden, die wir auch identifiziert haben. Das ist eine randomisierte Studie, die eigentlich schon Ergebnisse hätte haben wollen. Ich habe mit dem Studienleiter gesprochen. Die Studie ist verlängert worden, wahrscheinlich bis zum Ende des Jahres. Aber ganz genau konnte das nicht gesagt werden. Insofern werden wir auch darauf hinweisen. Das würde aber leider nur eine Teilindikation ausmachen. Es besteht also noch großes Potenzial für weitere Studien.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rüter.

Klaus Rüter: Uns ist diese holländische Studie auch bekannt. Ihr Studienplan ist schon 2006 erstmalig veröffentlicht worden. Sie ist noch nicht zum Ende gekommen.

(Zustimmung von Inger Janßen)

Ich möchte nicht wieder eine grundsätzliche Diskussion anfangen, aber das deutet auch darauf hin, dass im Zeitalter von 30 Jahren PET eine PET-Studie, wie Sie sie sich vielleicht erhoffen, zumindest sehr schwierig ist.

Bei den Studien im Zusammenhang mit PET und Kopf-Hals-Tumoren, die zurzeit laufen, handelt es sich um Therapiestudien, die als diagnostisches Begleitinstrument die PET erfordern.

(Zustimmung von Inger Janßen)

Das heißt, die Studien sind so aufgebaut, dass man PET eben machen muss; sonst darf man diese Studien wahrscheinlich gar nicht durchführen. Das sage ich nur als Hinweis.

Ich fände es sehr schön, wenn Sie nach Ihrem abschließenden Satz, dass weitere Studien schön und sinnvoll wären, auch noch schreiben, dass es im Fall von PET vor dem Hintergrund, den ich gerade genannt habe, sehr schwierig sein wird, das überhaupt zu realisieren.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Janßen.

Inger Janßen: Dann brauchen wir aber auch noch einen weiteren Nebensatz, dass es durchaus möglich ist, weil wir laufende Studien sehen, die unseren Einschlusskriterien noch entsprechen würden.

Moderator Jürgen Windeler: Man kann sich auch eine andere Interpretation vorstellen, dass man nach 30 Jahren PET endlich auf die Idee gekommen ist, den Nutzen in vernünftigen Studien zu untersuchen. – Dass ich das jetzt sage, haben Sie erwartet.

Gibt es noch weitere Bemerkungen zu „Verschiedenes“? – Das ist nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich bei Ihnen, dass Sie das Engagement und die Geduld für diese wissenschaftliche Erörterung aufgebracht haben. Ich bedanke mich vor allen Dingen für Ihre Beiträge. Sowohl die Beantwortung der konkreten Fragen als auch die Hinweise, die Sie darüber hinaus gegeben haben, werden unsere Diskussion beleben.

Ich bedanke mich noch einmal, wünsche Ihnen einen guten Heimweg und gehe davon aus, dass wir uns noch einmal wiedertreffen.

(Heiterkeit und Beifall)

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Bundesverband der Kehlkopferierten e. V.....	A 2
A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft	A 6
A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin.....	A 13

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Bundesverband der Kehlkopfoperierten e. V.

Autoren:

Kukla, Jens-Uwe, Dr.

Pfeifer, Renate

Renate Pfeifer
Ständige Patientenvertreterin in der AG PET/CT
Dr. oec. Jens Uwe Kukla
Themenbezogener Patientenvertreter (Bundesverband der Kehlkopferierten e.V.)

Bonn, den 01.09.2010

Herrn Prof. Dr. med. Windeler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

EINGEGANGEN
- 7. Sep. 2010

Stellungnahme zum Vorbericht: D06-01B PET/CT bei Kopf-Hals-Tumoren

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

wir nehmen Stellung zum Vorbericht „PET bei Kopf-Hals-Tumoren“.

Zu den ausgewählten Indikationen

Ausgehend von einer unklaren Begriffssituation wird der Ohrbereich nicht einbezogen. Namhafte Institutionen beziehen das Ohr mit ein (z.B. im Taschenbuch Onkologie 2010/2011 „Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie“, W. Zuckschwerdt Verlag München, die Medizinische Universität Wien, die Universitätskliniken Tübingen, Regensburg und Freiburg u.a.).

Die Nichteinbeziehung ist sehr problematisch. Sollte eine Korrektur innerhalb dieses Verfahrens nicht mehr möglich sein, dann empfehlen wir die Ergänzung der Indikationsliste.

Studiensituation und Bewertung

Die Studienlage ist durchgängig schlecht, sowohl hinsichtlich des Umfangs (einschließlich der Unterindikationen), der Evidenz als auch der zeitlichen Korrelation. So sind z.B. Studien aus den 90iger Jahren ohne wesentlichen Wert, da die Geräte von damals mit dem Stand der heutigen Technik nicht vergleichbar sind.

Grundsätzlich ist dennoch erkennbar, dass in den meisten Fällen Sensitivität und Spezifität der PET oder PET/CT besser sind als bei den Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik.

Aus der schlechten Studienlage heraus, kann jedoch keine Aussage getroffen werden, die direkt oder indirekt zur Schlussfolgerung führt, dass es keinen Nutzen gibt.

Gerätesituation

PET-alone Geräte werden aufgrund ihrer Nachteile (insbesondere der schlechten Korrelation zur Anatomie) durch PET/CT Geräte (aktuell sogar durch PET/MRT) ersetzt und werden seit 2003 auch nicht mehr gebaut.

Die neuen Geräte vermeiden durch die Einbeziehung der CT (ggfs. MRT) die schlechte anatomische Korrelation und erreichen insbesondere eine bessere Auflösung, eine kürzere Untersuchungszeit sowie die weitere Ausschaltung von Artefakten, d.h. u.a. eine erhebliche Verbesserung der Sensitivität und Spezifität. Wenn es z.T. noch schlechte Sensitivität oder Spezifität in den Studien mit PET-alone oder älteren Geräten gibt, dann ist das kein Maßstab mehr für die gegenwärtige Situation. Es ist noch nicht einmal klar, ob stets ein Vollringscanner benutzt wurde. Ergebnisse, die mit PET-alone erzielt wurden, können somit, wenn überhaupt, nur mit sehr eingeschränktem Gewicht herangezogen werden.

Deshalb ist es nicht akzeptabel, dass die Entscheidung über die Anwendung eines Verfahrens mit modernen Geräten in der Zukunft, auf der Basis von Ergebnissen mit veralteten Geräten erfolgt.

Grundsätzlich sollte deshalb nur noch von PET/CT-Geräten gesprochen werden.

- 2 -

Diagnostik

Die diagnostische Situation bei den Unterindikationen erfordert eine differenzierte Betrachtung. Von einer Studie zum primären Staging beim bukkalen Tumor kann niemals auf die Diagnostik z.B. beim Larynx- oder Hypopharynxkarzinom geschlossen werden.

Es ist in Fachkreisen allgemeiner Konsens, dass Larynx und der Hypopharynx grundsätzlich durch ihre Spezifik Probleme bei der bekannten bildgebenden Standarddiagnostik bereiten. Die Fälle, wo durch eine bildgebende Standarddiagnostik Karzinome nicht entdeckt werden, sind von relevantem Ausmaß.

Ein rein glottisches Larynxkarzinom deutet sich äußerlich durch z.B. Heiserkeit frühzeitig an. Eine Laryngoskopie verbunden mit einer Standard-Bilddiagnostik sowie anschließender Panendoskopie führt oft schon zu einer sicheren Diagnose, d.h. eine PET/CT wird weniger erforderlich sein. Bereits ein subglottisches Larynxkarzinom oder ein Karzinom außen am Larynx machen wesentlich größere Schwierigkeiten bei der Diagnostik. Darüber hinaus können auch andere Krebsarten als das Plattenepithelkarzinom (mit seinen gewebetypischen Besonderheiten für die Karzinomerkennung) in einem relevanten Ausmaß vorkommen.

Diese Differenzierung hat nicht nur diagnostische Bedeutung, sondern führt durch ihre Ergebnisse zu entsprechenden therapeutischen Konsequenzen.

Die einzelnen Stufen der Diagnostik (Primärstaging, zervikale Lymphknotenmetastasen etc.) enthalten z.T. unzureichende Wertungen.

Beim primären Staging spielt die Knocheninfiltration sicher eine Rolle. Entscheidend ist jedoch für die Therapiestratifizierung die genaue Detektion des Karzinoms nach Lage, Ausdehnung und Aggressivität. Auch hierbei gibt es erhebliche Unterschiede – Beispiel:

Ein rein glottisches und lokales Karzinom der Stufe T1NoMo, ggfs. auch T2NoMo, ist mittels der Standarddiagnostik und einer Panendoskopie in seiner Ausdehnung meist relativ gut und eindeutig beschreibbar. Hier reicht in der Regel eine Lasertherapie aus. Bei größeren Karzinomen, insbesondere solchen, die durch eine Panendoskopie nicht einsehbar sind, können sich jedoch gefährliche Fehleinschätzungen für die Therapie ergeben.

Beispiel:

Die CT ergab ein begrenztes Karzinom außen am Larynx – Strategieempfehlung: Strahlentherapie. Der Patient entschied sich jedoch nach intensiver Beratung für eine Operation. Es zeigte sich bei der Operation ein in den Larynx weit hineingewachsenes Karzinom mit Übergang auf den Hypopharynx, so dass eine Operation von über 10 Stunden incl. einer Lappenplastik erforderlich war. Eine Radiatio hätte lt. Einschätzung der Ärzte nach der Operation das Karzinom nicht beherrschen können. Die PET/CT hätte hier wichtige Zusatzinformationen geliefert.

Die Diagnostik bei den einzelnen Indikationen steht vor unterschiedlichen Problemen und Aufgaben. Unsichere oder unklare Diagnosen erfordern unbedingt Zusatzinformationen.

Therapie

Bei den einbezogenen Kopf-Hals-Tumoren stehen die Operation und die Radiatio an erster Stelle. Chemotherapie (incl. Antikörper) hat für kurative Ergebnisse nur adjuvante oder neoadjuvante Bedeutung. In der Regel gibt es beträchtliche Therapiealternativen, die in ihren Folgen für die Patienten sehr unterschiedlich und zum Teil für die Lebensqualität sehr bedeutend sein können.

Die frühzeitige und eindeutige Detektion des Karzinoms, seiner Lage, seines Umfangs und seiner Aggressivität haben deshalb für die Therapieentscheidung eine überwiegend große Bedeutung.

Beispiel Larynxkarzinom:

Es existieren folgende Therapiestufen in der Reihenfolge:

- a) Laserchirurgie bei T1, ggfs. T2 Tumoren - mit geringen gesundheitlichen Auswirkungen
- b) chirurgische Teilresektion (ggfs. mit anschließender Radiatio und Chemotherapie) - mit teils erheblicher Verschlechterung der Stimme und/oder des Schluckvermögens, oder primäre Radiatio ggfs. incl. Chemotherapie - mit den Spätfolgen für den Larynx und andere Organe;

- c) Laryngektomie (ggfs. anschließende Radiatio und Chemotherapie) - mit einem Dauertracheostoma (incl. dauerhaftem Hilfsmittelbedarf) und dem Verlust der natürlichen Stimme (Notwendigkeit eine Ersatzstimme zu erreichen),
oder primäre Radiatio mit Chemotherapie – mit den bekannten Langzeitfolgen;
- d) insbesondere bei nichtoperablen Karzinomen oder umfangreicher Metastasierung: Radiatio und Chemotherapie mit geringer Überlebensprognose.

Bei anderen Indikationen (Oropharynx etc.) gibt es ähnliche Therapiestufen mit unterschiedlich relevanten, aber z.T. ebenfalls sehr gravierenden Auswirkungen für den Patienten.

Es geht nicht darum, PET/CT mit CT oder MRT bei eindeutiger oder einfacher diagnostischer Gegebenheit zu vergleichen, sondern um die Gewinnung wichtiger Zusatzinformationen, damit sicher und eindeutig das Ausmaß der Erkrankung dargestellt wird und darauf beruhend die individuell optimalste Therapieentscheidung getroffen wird.

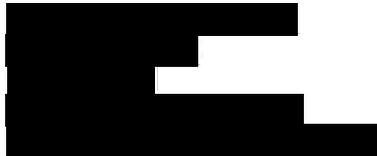
Zusammenfassung:

Eine wichtige Krankheitsentität ist nicht berücksichtigt worden.
Der Bericht ist aus unserer Sicht nicht differenziert genug.
Die in den Studien angewendete Technik ist größtenteils veraltet.
Der Bericht belegt lediglich, dass die Studienlage sehr schlecht ist.
Hinweise für einen Nutzen gibt es! Nur eine sichere und genaue Diagnostik kann bei gravierenden Therapiealternativen die individuell beste Therapieentscheidung mit den geringsten Folgen für den Patienten gewährleisten. Darin liegt der Nutzen für den Patienten.
Studien müssen gefordert werden.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Jens Uwe Kukla und Renate Pfeifer



A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft

Autoren:

Schlottmann, Nicole, Dr.

Rüther, Klaus, Prof. Dr.

Neumeyer-Gromen, Angela, Dr.

Krummrey, Gert, Dr.



EINGEGANGEN
- 8. Sep. 2010

DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht <D06-01B>
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

- vorab per E-mail und Fax -

Unser Zeichen

Dez. V/Dr. Neu

Telefon

Durchwahl [REDACTED] - [REDACTED]

Telefax

Datum

05.09.2010

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht D06-01B „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zu oben genanntem Vorbericht Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, Nr. 1 SGB V am 21.12.2006 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren beauftragt. Der Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der PET bzw. PET/CT bei o. g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Vorbericht des Instituts wie folgt Stellung:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1. Wie in vorangegangenen Stellungnahmen zu Vorberichten im Bereich PET weisen wir auch hier darauf hin, dass wir die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf ausschließlich prospektiv-vergleichende Studien (Tabelle S. 25) zu dem von Ihnen definierten ersten Berichtsziel des patientenrelevanten Nutzens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) für nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA halten. Diese Einschränkungen führen auch in diesem Fall dazu, dass viele Studien von vornherein ausgeschlossen bleiben, sodass insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 21.12.2006 ist, nicht sachgerecht erfolgen kann. Die Darstellungen des vorgelegten Berichtes als Ausgangspunkt nehmend wird der G-BA erneut selbständig weitere Erkenntnisse ermitteln müssen.
2. Der Vorbericht zur Anwendung von PET und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren ist wie andere Berichte des Instituts zu dieser Thematik geprägt von dem Dilemma, eine bereits längere Zeit etablierte und in den klinischen Alltag eingeflossene Methodik nach Maßstäben höchster Evidenzstufen zu bewerten. Die im Vorbericht angeführte, vergleichsweise sehr große Zahl an Veröffentlichungen zu dieser Thematik belegt eindrucksvoll, dass mit Einführung der PET insbesondere seit Beginn der 90er Jahre eine intensive Begleitforschung erfolgte, die durch den Ausschluss zahlreicher Studien allein aufgrund der methodischen Ansprüche des IQWiG, nur Studien höchster Evidenzstufen zu akzeptieren, in Ihrem Vorbericht nicht hinreichend gewürdigt wird. Auch die bereits erzielte Verbesserung der Versorgung wird somit nicht hinreichend abgebildet.
3. Im Vorbericht finden sich neben der Darstellung der Studienlage auch Passagen zu einer zusammenfassenden Bewertung der PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren (S. VIII, S. 227), was jedoch zu den Obliegenheiten des G-BA gehört. Wenn eine solche Bewertung vorgenommen wird, ist die Beachtung des 2. Kap. § 13 Abs. 3 VerfO erforderlich. Die Bewertung eines Verfahrens muss im Versorgungskontext unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, des Verlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung und der bereits etablierten diagnostischen und therapeutischen Alternativen erfolgen. Diese Aspekte sind u.a. bei folgenden Fragestellungen zu berücksichtigen:
 - a. Das primäre Staging incl. Lymphknotenstaging stellt offenbar ein Problem im Rahmen der Betreuung von Patienten mit Kopf- und Halstumoren dar. Alle verfügbaren Methoden weisen eine limitierte Sensitivität und Spezifität auf. Im Versorgungskontext ist es gerade in solchen Situationen erforderlich, das Methodenspektrum zu erweitern und dabei auch Methoden zur Anwendung zu bringen, die den vorher vorhandenen zwar nicht unbedingt überlegen sind, jedoch eine ergänzende Aussagefähigkeit besitzen.
 - b. Aus den im Bericht analysierten Studien geht eine hohe Sensitivität der PET bzw. PET/CT für den Nachweis von Rezidiven hervor. Dieses ist für Therapieentscheidungen von erheblicher Bedeutung. Der Umstand der limitierten Spezifität schmälert diese Bedeutung im Versorgungskontext nicht, sondern beeinflusst wiederum die Therapieentscheidung (in Richtung auf ein vorsichtiges Vorgehen). Die Kombination einer hohen Sensitivität mit begrenzter Spezifität ist eine im ärztlichen Alltag häufige Situa-

on, der Umgang mit ihr macht einen wichtigen Teil des ärztlichen Wissens und der ärztlichen Erfahrung aus.

- c. Die skeptische Beurteilung eines frühzeitigen Rezidivnachweises hinsichtlich seines patientenrelevanten Nutzens im Vorbericht ist auf dem Hintergrund der weltweiten Aktivität zur Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten bei diesen Tumorentitäten nicht angebracht.
- d. Aus den im Bericht dargestellten Studien geht auch die große Relevanz der PET bzw. PET/CT für die Erkennung unbekannter Primärtumoren hervor. Bessere Daten sind auch in Zukunft nicht zu erwarten, da die Studienpopulationen in diesem Zusammenhang immer heterogen sein werden und der unterschiedliche Einsatz der PET in der Hierarchie der Abklärung gut begründbar ist.

Da diese Fragestellungen in die originäre Zuständigkeit des G-BA fallen, werden sie dort beraten werden. Eine verkürzte und damit unzureichende Erörterung im Rahmen des Literatur-Bewertungsprozesses Ihres Vorberichts ist daher verzichtbar.

4. Es ist zu begrüßen, dass im Vorbericht die Daten zur diagnostischen und prognostischen Wertigkeit der Methode thematisiert werden. Im Mittelpunkt stand die Frage, welche Bedeutung PET/PET-CT für die Bestimmung des Tumorstadiums, die Beurteilung des Behandlungsansprechens, den Nachweis von Rezidiven und die Erkennung eines unbekanntem Primärtumors hat. Zwar behandelt eine große Zahl von Publikationen die diagnostische und prognostische Güte der Methode, jedoch finden sich in der von Ihnen ausgeschlossenen Literatur auch zahlreiche Untersuchungen, die die optimierte Auswahl von vorhandenen Behandlungsoptionen thematisieren (z.B. Regelink et al., 2005; Yen et al., 2005; Scott et al., 2008). Dieses Moment wird im Vorbericht unzureichend berücksichtigt, obwohl die Relevanz dieser Fragestellung in der Anhörung zum Berichtsplan bereits hinreichend zum Ausdruck kam.
5. Die verhältnismäßig große Zahl an publizierten Daten zur Thematik PET bzw. PET/CT bei Kopf- und Halstumoren bedingt, dass auch Metaanalysen zur Verfügung stehen, was im Bericht auch zum Ausdruck kommt. Auf S. 207 wird allerdings der Eindruck erweckt, dass die den Metaanalysen zugrundeliegende Primärliteratur nicht gesichtet wurde. Dieses sollte aus unserer Sicht nachgeholt werden, u.a. auch, um relevante Fragen wie Managementänderungen bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor (5.3.4.1.3, S. 207) beurteilen zu können.
6. Bei Prüfung der weltweiten Studienaktivität zur Thematik PET/PET-CT (<http://www.clinicaltrials.gov/>) zeigt sich auf dem Hintergrund der o.g. Problematik der eingeschränkten Studienaktivität bei etablierten Verfahren, dass in der Regel nicht die Methode selbst Gegenstand der Studien ist, sondern sie im Rahmen der Evaluierung von Therapiestudien eine zentrale Rolle spielt. Gleichwohl finden sich 2 aktuelle RCT, welche die von Ihnen definierten patientenrelevanten Outcomes (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) der PET-CT bei Kopf- und Halstumoren untersuchen. NCT00720070 („PET/CT Scan-Guided Watchful Waiting or Neck Dissection of Locally Advanced Lymph Node Metastases in Treating Patients Undergoing Chemotherapy and Radiation Therapy for Primary Head And Neck Cancer“) wird im August 2012, NCT00954148 („Defining the Utility of

PET/CT in the Follow-up of Patients With Solid Tumors”) im Laufe des Jahres 2010 die Datenerhebung abgeschlossen haben. Bei der erstgenannten Studie wird zudem der enorme Ressourcenaufwand zur Durchführung von hochwertigen RCT bei seltenen Erkrankungen deutlich: Um 560 Patienten für eine ausreichende Studienpower aufnehmen zu können, bedarf es einer Multi-Center-Studie, die allein fünf Jahre Zeit für die Rekrutierung beansprucht. Obwohl zumindest die erstgenannte Studie in der Liste der ausgeschlossenen Literatur genannt wird, werden diese Studien im Vorbericht hinsichtlich ihrer potentiellen Bedeutung für die Fragestellung nicht gewürdigt. Wir möchten Sie bitten, eine Einschätzung dieser Studien hinsichtlich ihrer Relevanz abzugeben.

7. Eine Würdigung Ihres Vorberichts kann nicht so weit gehen, dass alle berücksichtigten und nicht berücksichtigten Studien erneut bewertet werden, oder umfassend geprüft wird, ob relevante Publikationen evtl. übersehen wurden. Bei cursorischer Prüfung haben wir jedoch zu einigen Eckpunkten Erläuterungsbedarf:
 - a. In der Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien führen Sie insgesamt 903 Publikationen an (Abbildung 1, S. 43). Davon geben Sie bei 226 Studien als Ausschlussgrund „E2“ an (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT). Bei einer punktuellen Prüfung konnte dieser Ausschlussgrund in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht nachvollzogen werden. Hier wäre eine Erläuterung wünschenswert.
 - b. Eine Ausschlusskategorie betrifft Studien, die in einen Zeitraum fielen, der durch die Literatursuchen der systematischen Übersichtsarbeiten abgedeckt war (Ausschlusskriterium A3). Ergänzend wäre sinnvoll, die Übersichtsarbeiten dahingehend zu überprüfen, ob die Studien tatsächlich berücksichtigt wurden.
8. Bei folgenden ausgeschlossenen, u.E. jedoch inhaltlich relevanten Studien wären wir dankbar für eine Erläuterung des Ausschlussgrunds (S. 251 ff, jeweils Angabe der laufenden Nummer):
 - a. **9** (Abgral et al., 2009): Prognostische Studie zur Rezidiverkennung. Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - b. **108** (Branstetter et al., 2005): Prospektive Studie zur diagnostischen Güte. Ausschlussgrund E3 (Endpunkte)
 - c. **120** (Brun et al., 2002; Prognosestudie; Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - d. **219** (Dong et al., 2008): Metaanalyse zur CUP-Diagnostik. Ausschlussgrund E4 (Studiendesign)
 - e. **373** (Isles et al., 2008): Metaanalyse von 27 ausgewählten Studien (aus 1871 identifizierten) zum Restaging und zur Rezidiverkennung. Ausschlussgrund E1 (Patienten)
 - f. **388** (Johansen et al., 2008): Prospektive Studie zur CUP-Diagnostik. Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - g. **411**(Kim et al., 2007): Relativ große Studie zur Detektion von Fernmetastasen und Sekundärtumoren. Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - h. **494** (Liu et al., 2007): Relativ große, prospektive Studie zur Erkennung von Fernmetastasen. Ausschlussgrund E2 (keine PET).

- i. **601** (Ng et al., 2009): Prospektive Studie zum Staging. Ausschlussgrund E4 (Studiendesign)
 - j. **674** (Regelink et al., 2005): Studie zur diagnostischen Güte bei CUP mit Beachtung der Therapierelevanz. Ausschlussgrund E4 (Studiendesign)
 - k. **695** (Roh et al., 2009): Studie zur CUP-Diagnostik. Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - l. **697** (Rothschild et al., 2007): Studie zum diagnostisch-therapeutischen Nutzen. Das Ausschlusskriterium E4 (Studiendesign) ist nachvollziehbar, jedoch zeigt diese klinisch ausgesprochen wichtige Studie auf das Problem hin, dass therapeutische Studien ohne PET nicht mehr vertretbar sind.
 - m. **724** (Schmid et al., 2003): Prospektive Studie zur diagnostischen Güte für Staging. Ausschlussgrund E4 (Studiendesign)
 - n. **732** (Schwartz et al., 2004): Prospektive Studie zu PET als prognostischer Faktor; Ausschlussgrund E3 (Endpunkte)
 - o. **737** (Scott et al., 2008): Prospektive, multizentrische Studie zum Staging mit Aussagen zum Patientenmanagement, Verwendung von PET und PET/CT (verschiedene Zentren). Ausschlussgrund: E2 (keine PET)
 - p. **783** (Suzuki et al., 2008): Prognosestudie; Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - q. **807** (Torizuka et al., 2009): Prognosestudie; Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - r. **813** (Tsai et al., 2002): Studie zur Rezidiverkennung, Zusatznutzen von PET in Verbindung mit Vor-MRT. Ausschlussgrund E2 (keine PET)
 - s. **881** (Yen et al., 2003): Studie zur diagnostischen Güte für Rezidivdiagnostik. Ausschlussgrund E4 (Studiendesign)
 - t. **883** (Yen et al., 2005): Relativ große, prospektive Studie zu Fernmetastasenerkennung, Darstellung des Einflusses von PET auf das Patientenmanagement; Ausschlussgrund E2 (keine PET)
9. Folgende, aus unserer Sicht relevante Studie, konnte im Bericht nicht gefunden werden:
- a. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope*. 2000;110:1493-7: Prospektive Studie zur Rezidivdiagnostik

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichts und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen. In diesem Zusammenhang möchten wir erneut darum bitten, zukünftig eine längere Stellungnahmefrist einzuräumen, da für eine fachlich fundierte Prüfung und die notwendige Beurteilung durch Fachexperten von Vorberichten mit 391 Seiten Länge ein Zeitfenster von vier Wochen unzureichend ist. Darüber hinaus sind die bisherigen Zeit-

intervalle der Publikationen der PET-Vorberichte ebenfalls sehr kurz, was eine sachgerechte Würdigung der Vorberichte sowohl der medizinischen Fachwelt als auch der im G-BA verantwortlich tätigen Verbände zusätzlich erschwert.

Die von uns genannte, aber nicht in Ihrem Vorbericht angeführte Studie haben wir dieser Stellungnahme beigefügt.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer

In Vertretung



gez. Dr. N. Schlottmann

Geschäftsführerin

Dezernat Medizin

Im Auftrag



Prof. Dr. K. Rüther

Referent

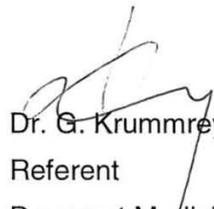
Dezernat Medizin



Dr. A. Neumeyer-Gromen, MPH

Referentin

Dezernat Medizin



Dr. G. Krummrey, MSc

Referent

Dezernat Medizin

A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Autoren:

Kotzerke, Jörg, Prof. Dr.

Hellwig, Dirk, Prof. Dr.

Eilles, Christoph, Prof. Dr.

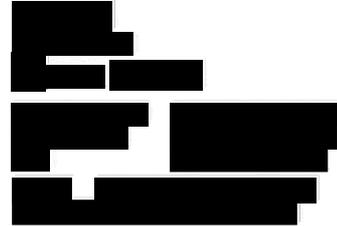


0107 Sep. 2010
EINGANGEN

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR NUKLEARMEDIZIN e.V.

– Der Präsident –

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen**
- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-01B -
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Straße 27
51105 Köln



- vorab per Email -

Göttingen, den 4. September 2010

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht
(vorläufige Nutzenbewertung) D06-01B „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT
bei Kopf- und Halstumoren“, Version 1.0 vom 02.08.2010**

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zum Vorbericht D06-01B („Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“) bedanken wir uns. Wir sehen einen erheblichen Klärungsbedarf. Die von Ihnen vorgeschlagene Strukturierung soll hier berücksichtigt werden, obwohl unsere methodischen und inhaltlichen Anmerkungen in dieser Form nur beschränkt übersichtlich dargestellt werden können. Unsere Kritik bezieht sich auf

- den Algorithmus der Literatur-Recherche und ihren Zeitraum,
- den Ein- und Ausschluss von Studien,
- fehlende Aspekte (PET und PET/CT in der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren),
- unvollständige Bearbeitung (CUP-Syndrom, fehlende Stellungnahme zu Strahlenschutzaspekten) und
- formale Gestaltung des Berichts (Verwendung der aktuellen TNM-Klassifikation, Gliederung der Indikationen, Erstellung einer quantitativen Informationssynthese).

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Es wurden Studien ausgeschlossen, die explizit die diagnostische Qualität des PET mit anderer Bildgebung (Thorax-CT) vergleichen:

- Senft 2008 (Referenznummer 741, Vorbericht-Anhang B, Ausschlussgrund E2: keine Prüfung der PET bzw. der PET/CT): der Ausschlussgrund trifft nicht zu: in der ROC-Analyse zeigt sich die PET der CT deutlich überlegen (0,84 vs. 0,67) bzw. „pretreatment screening for distant metastases by chest CT is improved by FDG-PET“.
- Ein weiteres Beispiel ist Daisne 2004 (Referenznummer 171, Vorbericht-Anhang B, Ausschlussgrund E3: Endpunkte entsprechen nicht den Einschlusskriterien): es wurden die

IQWiG_D06-01B_vorbericht_dgn_stellungnahme.doc



Befunde von CT, MRT und PET in identischer Lagerung mit dem histologischen Befund verglichen mit dem Ergebnis: "...in nine patients for whom a surgical specimen was available, PET was found to be the most accurate modality."

Es wurde eine Studie ausgeschlossen, die in einer retrospektiven Analyse den Wert des PET/CT im Staging, gefolgt von Intensitäts-modulierter Strahlentherapie (IMRT) auf das diagnostisch-therapeutische Outcome im Vergleich zu einer angepassten historischen Kontrollgruppe analysierte (Rothschild 2007, Referenznummer 697, Vorbericht-Anhang B, Ausschlussgrund E4: Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien). Diese Studie entspricht weitgehend dem vom IQWiG geforderten Design – bis auf den „matched pair“ statt des randomisierten Ansatzes, um den Patienten-relevanten Nutzen untersuchen zu können – und weist einen signifikanten Überlebensvorteil für die PET-Gruppe auf (2-Jahresüberleben 91% vs. 80%).

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

- Duprez F, Madani I, Bonte K et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol* 2009; 93: 563-569. [2]
- Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BF et al. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT. *Oral Oncol* 2009; 45: 234-240. [3]
- Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1190-1195. [5]
- Waltonen JD, Ozer E, Hall NC et al. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1024-1029. [11]

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Keine

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Der Zeitraum der Literatur-Recherche ist inadäquat

Die Abfragen erfolgten am 03.06.2009 (Cochrane Library), 06.04.2009 (Technology Assessment Database), 03.06.2009 (EmBase), 02.06.2009 (Medline), 03.06.2009 (Pubmed). Eine Aktualisierung kurz vor Abschluss der Nutzenbewertung ist nicht dokumentiert. In letzter Zeit sind jedoch eine ganze Reihe wichtiger Studien zum Einsatz von PET und PET/CT bei Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren publiziert worden.

Es ist offensichtlich, dass mit der Ihrer Literaturrecherche zugrunde liegenden Suchstrategie keine vollständige Erfassung der relevanten Literatur möglich war. Seit einigen Jahren existieren Empfehlungen zur Durchführung von Literaturrecherchen zur Erfassung der FDG-PET-Literatur (Mijnhout 2004, [6]). Diese ist hier offenbar nicht angewendet worden, wie die Dokumentation der Datenbankabfragen in Anhang A zum Vorbericht zeigt. Wir bitten daher, eine vollständige Abfrage gemäß der Empfehlungen von Mijnhout et al. 2004 [6] durchzuführen.

Die methodische Vorgehensweise der Analyse von Meta-Analysen wird abgelehnt, sie ist intransparent

Eingeschlossen wurden (Vorbericht, S. 45): Kwee 2009, Delgado 2003, Brouwer 2008 und Kyzas 2008. Ausgeschlossen wurden Dong 2008, Liu 2007, Pasamontes Pingarron 2008, Rusthoven 2004 und Séve 2007 (Referenznummern 219, 496, 624, 704, 743, alle Vorbericht-Anhang B), jeweils mit dem Ausschlussgrund E4 (Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien), obwohl es sich ebenfalls um systematische Reviews handelt. Ein einfacher Hinweis wie E4 ist hier offensichtlich nicht ausreichend, um Transparenz zu schaffen.

PET und Strahlentherapie

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan hatten Sie den Hinweis bekommen, dass die strahlentherapeutische Festlegung des Zielvolumens bei Kopf- und Halstumoren im Zusammenhang mit PET und PET/CT zu betrachten sei. Auf Seite 2 der Würdigung der Stellungnahmen geben Sie an, dass in Kapitel 4.1.2.2 „Prüf- und Vergleichsinterventionen“ des Berichtsplanes auf diese Fragestellung noch einmal explizit eingegangen und der Berichtsplan entsprechend erweitert wurde. In dem hier zur Diskussion gestellten Vorbericht fehlt dieser Aspekt vollständig. Der Nutzen der PET-basierten Bestrahlungsplanung ist jedoch bereits gut belegt (Troost 2010 [9], Duprez 2010 [1], Yoon 2010 [12]):

Aktuell wurde eine prospektive klinische Interventionsstudie zum Nutzen der PET-basierten Bestrahlungsplanung bei Kopf- und Hals-Tumoren publiziert (Duprez 2010 [1]). Diese Studie behandelte ein Kollektiv von 21 Patienten mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT), wobei das Zielvolumen anhand einer prätherapeutischen FDG-PET/CT-Untersuchung definiert und durch eine erneute FDG-PET/CT-Untersuchung nach 8 Fraktionen adaptiert wurde. Der Nutzen konnte anhand des patientenbezogenen Endpunktes „Toxizität“ nachgewiesen werden. Die Anpassung der Behandlung anhand der erneuten FDG-PET/CT-Untersuchung führte zu einer Reduktion der Toxizität der Behandlung im Vergleich der Studienarme, wie dies anhand der signifikanten Unterschiede in den aus den Bestrahlungsparametern abgeleiteten „Surrogatmarkern“ „Gross tumour volume“ (GTV), Hochdosis-„Clinical target volume“ (CTV_{high dose}), Hochdosis-„Planning target volume“ und dem bestrahlten Volumen der Parotiden zu erwarten stand.

Somit ist der Nutzen der PET-basierten Bestrahlungsplanung von Kopf- und Hals-Tumoren auch im Sinne der von Ihnen bevorzugten Definition anhand der patientenbezogenen Endpunkte „Mortalität“, „Morbidität“ bzw. „Lebensqualität“ gezeigt und sollte demnach in Ihrer Bewertung erwähnt werden. Insofern ist Ihre Diskussion im Zusammenhang mit der Strahlentherapie auf Seite 224 Ihres Berichtes zu überarbeiten.

In Ihrem Methodenpapier zur Nutzenbewertung diagnostischer Studien heißt es in Kapitel 3.5 (Diagnostische Verfahren) Ihres IQWiG-Dokument „Allgemeine Methoden: Version 3.0“:

„Allgemein ausgedrückt entfaltet sich der patientenrelevante Nutzen einer diagnostischen Maßnahme dadurch, klinische und/oder persönliche Entscheidungen besser treffen zu können.“

Das bedeutet in Bezug auf die PET-basierte Zielvolumen-Definition der Strahlentherapie, dass ein ganz bestimmtes Studiendesign für den Nachweis des patientenrelevanten Nutzens von Bedeutung ist. Es gibt nämlich Studien, die eine Reduktion der Inter- oder Intra-Observer-Variabilität bei der Zielvolumen-Definition durch den Einsatz der PET oder PET/CT gegenüber der herkömmlichen CT-Bildgebung zeigen (Senft 2010 [7]). Das bedeutet, dass die klinische Entscheidung (Definition des Zielvolumens) besser getroffen werden kann. Somit ist bereits die Reduktion der Variabilität der Zielvolumen-Definition als patientenrelevanter Nutzen anzusehen. Wir empfehlen, dies bei der Überarbeitung des Berichtes entsprechend zu berücksichtigen.

Seit Anfang 2010 ist die neue TNM-Klassifikation gültig. Im Vorbericht wird die alte Stadieneinteilung von 2002 im einleitenden Kapitel mit den Hintergrundinformationen zu Kopf- und Hals-Tumoren verwendet. Bei nasopharyngealen Tumoren gibt es nunmehr keine Unterteilung in T2a und T2b, denn diese beiden T-Stadien wurden in die Stadien T1 bzw. T2 integriert. Bekanntlich liegen die Informationen zur TNM-Klassifikation auf den Internetseiten www.uicc.org zum Abruf bereit. Wir empfehlen eine Aktualisierung der Einleitung, insbesondere der Tabellen 3 und 5.

Fehlende Nachvollziehbarkeit der Zuordnung von Ausschlussgründen der Literatur zu Themengebieten des zu bearbeitenden Auftrages.

Da Sie auftragsgemäß mehrere Fragestellungen zu Kopf- und Hals-Tumoren zu bearbeiten hatten, wäre es hilfreicher, die Darstellung der ein- und ausgeschlossenen Literatur anhand mehrerer Diagramme wie Abbildung 1 Ihres Berichtes zu illustrieren und separate Auflistungen vorzunehmen. In der vorliegenden Form ist nicht nachvollziehbar, warum welche Arbeiten für welche Fragestellung akzeptiert bzw. ausgeschlossen wurden.

Wir fordern daher konkret, dass eine Aufstellung nach den folgenden Themenbereichen erfolgt, die im Berichtsplan genannt sind:

1.	Bestimmung des Tumorstadiums von Kopf- und Halstumoren, einschließlich der Tumorausdehnung und der Unterstützung bei einer gezielten Biopsie.
a.	Detektion von zervikalen Lymphknotenmetastasen
b.	Detektion von Fernmetastasen
c.	Detektion von synchronen Zweitumoren
2.	Beurteilung des Behandlungsansprechens bei Kopf- und Halstumoren
a.	Nach Therapie
b.	Zuverlässigkeit der PET nach Strahlentherapie
3.	Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht) bei Kopf- und Halstumoren
4.	Unbekannter Primärtumor, insbesondere Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntem Ursprungs

Nutzenbewertung anhand von Surrogatmarkern

Auch wenn es nur wenige Studien gibt, die dem Ihrerseits methodisch gewünschten Idealfall einer Dokumentation eines Nutzens anhand der patientenbezogenen Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität entsprechen, so muss dennoch wegen des Fehlens derartiger Studienergebnisse gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf Literaturdaten zurückgegriffen werden, die eine Nutzenbewertung anhand entsprechender Surrogatmarker zulässt. Im Falle der Strahlentherapie können z.B. als Surrogatmarker für therapieassoziierte Morbidität aus der Zielvolumen-Definition abgeleitete Parameter herangezogen werden. In dem Zusammenhang ist der Ausschluss von Studien wie Murakami 2008 (Referenznummer 573, Vorbericht-Anhang B) nicht nachvollziehbar.

Falsche Schlussfolgerungen aus fehlerhafter Literaturrecherche und Fehlbewertungen

Eine Fragestellung des Auftrages des G-BA betraf die PET-Diagnostik bei unbekanntem Primärtumor. Hierzu wurden existierende Studien ignoriert. Große prospektive Untersuchungen zeigen, dass bei etwa einem Drittel aller Patienten mit Metastasen eines unbekanntem Primarius der Primärherd identifiziert werden kann, wenn die herkömmliche Diagnostik dies nicht erreichen konnte. Die zusammenfassende Bewertung „In den vorliegenden Studien ließ sich kein Unterschied in der diagnostischen Güte für die PET/CT und die CT nachweisen.“ ist somit sachlich falsch.

Die Durchsicht Ihrer Bewertung vermittelt den Eindruck, dass ein grundsätzliches Verständnisproblem im Hinblick auf die klinische Fragestellung bei PET-Untersuchungen für Patienten mit unbekanntem Primarius vorliegt. Die FDG-PET- bzw. -PET/CT-Untersuchung erfolgt typischerweise, wenn alle herkömmliche Diagnostik keine Lokalisation eines Primärtumors erreichen konnte, also die Sensitivität aller anderen Untersuchungsverfahren bei 0% (in Worten: Null Prozent) lag. Zahlreiche Studien zeigen, dass bei etwa einem Drittel der Patienten in dieser Situation mittels einer FDG-PET-bzw. -PET/CT-Untersuchung der Primärherd gefunden und lokalisiert wird. Von großer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die große prospektive Multicenter-Studie aus Dänemark, die unter dem Kürzel DAHANCA-13 bekannt ist (Johansen 2008, Referenznummer 387, Vorbericht-Anhang B, Ausschlussgrund E2 (keine Prüfung der PET bzw. PET/CT)). Hier wurde gezeigt, dass FDG-PET bei 18 von 60 Patienten den Primarius identifizieren konnte. Erstaunlicherweise wurde diese bedeutende Arbeit Ihrerseits durch die Literaturrecherche zwar identifiziert, jedoch ausgeschlossen.

Die DAHANCA-13-Studie ist eine Interventionsstudie, in der unterschiedliche diagnostische Strategien verglichen werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Besonderheit der Fragestellung des „Unbekanntem Primarius“ ja gerade darin liegt, dass bereits ein Studienarm einer diagnostischen Intervention (nämlich die herkömmliche Diagnostik) erfolglos abgearbeitet wurde. Dass jetzt die in

der Studie betrachtete PET-Diagnostik bei einem Drittel der Patienten zur Identifikation des Primärtumors verhilft, ist als „dramatischer Effekt“ zu betrachten. Vergewärtigen wir uns die klinische Konsequenz: dass nämlich von einer Großfeldbestrahlung des gesamten Kopf- und Halsbereiches (potenzielle Lokalisation des Primarius) auf eine mehr lokalisierte Behandlung gewechselt wird – sei es mit einer gezielten Operation oder einer fokussierteren regionalen Strahlentherapie.

Unvollständige Bearbeitung des Auftrages des G-BA: CUP-Syndrome

Der Auftrag umfasst die Nutzenbewertung der PET bzw. PET/CT bei unbekanntem Primärtumoren. Auch wenn diese Fragestellung mit dem Zusatz „insbesondere Diagnostik bei metastatischer zervikaler Adenopathie unbekanntem Ursprungs“ versehen ist, dürfen dennoch die CUP-Syndrome mit anderen Primärmanifestationen nicht vergessen werden. In diesem Zusammenhang ist die Somatostatin-Rezeptor-PET bzw. -PET/CT bei neuroendokrinen Tumoren von eminenter Bedeutung. Die Bearbeitung dieses Aspektes der Fragestellung fehlt vollständig.

Unvollständige Bearbeitung des Auftrages des G-BA: Strahlenschutz-Aspekte

In der Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurde zugesagt, die Strahlenschutzaspekte der verschiedenen Untersuchungsverfahren im Bericht zu würdigen. Betrachtungen zum Strahlenschutz sind im Vorbericht allerdings nicht zu finden. Stattdessen sind die publizierten Stellungnahmen der Strahlenschutzkommission in die Liste der ausgeschlossenen Literatur geraten (Referenznummer 770, Vorbericht-Anhang B).

Die PET/CT-basierte Bestrahlungsplanung erlaubt im Vergleich zur herkömmlichen (CT-basierten) Bestrahlungsplanung eine zielgerichtete Bestrahlung mit besser konzentrierten, höher dosierten Tumordosen bei Reduktion der Bestrahlungsdosis von gesundem Gewebe, wie oben anhand aktueller Literaturdaten gezeigt. Damit wird eine geringere Normalgewebstoxizität (wie bereits in Studien nachgewiesen) und eine bessere lokale Tumorkontrolle erzielt (wie aus dem Surrogatmarker „erreichte Tumordosis“ zu erwarten). Somit sprechen Strahlenschutz-Aspekte für den Einsatz der PET/CT.

Ein weiterer Aspekt zum Thema Strahlenschutz ist der Vergleich zwischen Tl-201-Thalliumchlorid-SPECT und F-18-FDG-PET. Hier muss erwähnt werden, dass die Strahlenexposition durch das langlebige Tl-201 wesentlich höher ist als diejenige durch das kurzlebige F-18-FDG (Referenznummer 770, Vorbericht-Anhang B). Allein schon deshalb, ist die FDG-PET bevorzugt einzusetzen. Darüber hinaus ist der Einsatz des Ganzkörper-PET im Vergleich zum alleinigen Thorax-CT sogar kosteneffektiv (Uyl-de Groot 2010 [10]).

Fehlende quantitative Informationssynthese

Der Vorbericht enthält keine quantitativen Informationssynthesen, die der G-BA für seine Bewertung heranziehen kann. In sonstigen HTA-Berichten ist es üblich, beispielsweise diagnostische Treffsicherheiten von unabhängigen Studien mittels „Summary ROC curves“ zusammenzufassen und damit Sensitivität und Spezifität zu ermitteln. Dies sollte noch für die verschiedenen diagnostischen Fragestellungen berechnet werden.

Aspekt „seltene Erkrankungen“

Kopf- und Halstumoren erfüllen die von der EU-Kommission festgelegten Kriterien für „orphan diseases“ (Prävalenz weniger als 5 pro 10.000 Einwohner). Nach der aktuellen Schätzung des Robert-Koch-Institutes ist – projiziert auf das Jahr 2010 – in Deutschland mit 11.400 bösartigen Neubildungen von Mundhöhle und Rachen zu rechnen. Die Prävalenz kann mit weniger als eine Erkrankung auf 10.000 Einwohner abgeschätzt werden. Die "VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES" vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden legt in Absatz 5 fest:

„Für die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden sollten objektive Kriterien festgelegt werden. Bei diesen Kriterien sollte man sich auf die Prävalenz des Leidens stützen, für das eine Diagnose, Vorbeugung oder Therapie benötigt wird. Eine Prävalenz von nicht mehr als fünf von zehntausend Personen wird allgemein als geeigneter Schwellenwert angesehen. Ein Arzneimittel für ein lebensbedrohendes, ein zu schwerer Invalidität führendes oder ein

schweres und chronisches Leiden sollte auch dann für Anreize in Frage kommen, wenn die Prävalenz bei über fünf von Zehntausend liegt."

Die Anwendung der harten Kriterien für die Auswahl von Literaturdaten für die weitere Bewertung der PET/CT-Diagnostik ist inadäquat für seltene Erkrankungsentitäten. Die geringe Häufigkeit erschwert die Durchführung von diagnostischen Interventionsstudien wegen zu niedriger erwarteter Fallzahlen. Daten, die eine Bewertung des Nutzens nach den von Ihnen gewählten Kriterien erlauben, sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

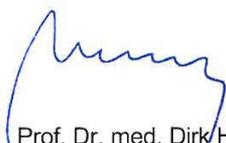
Der Einsatz von PET und PET/CT bei Kopf-Hals-Tumoren ist „Stand der Wissenschaft und Technik“, wie sich aus einem aktuellen Lehrbuch entnehmen lässt (Lin & Alavi, Thieme, 2009 [4]). Das wird auch dadurch unterstrichen, dass die PET bei der Bestrahlungsplanung von Kopf-Hals-Tumoren bereits Inhalt der kontinuierlichen Fortbildung des Journals of Nuclear Medicine war (Troost 2010 [8]). Anders als im Vorbericht D06-01B dargestellt, ist die Methodik der PET und PET/CT eine unverzichtbare Informationsquelle für eine individuell optimierte Diagnostik, Therapieplanung, –durchführung und –nachbeobachtung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Patienten mit zervikalen Lymphknoten-Metastasen bei unklarem Primärtumor.

Zusammenfassend zeigt der umfangreiche Vorbericht neben einer akribischen Detaildarstellung methodische Mängel und Auslassungen. In der vorliegenden Form ist er wenig geeignet, als Grundlage für die Arbeit des G-BA zu dienen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)



Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
Vorsitzender des Ausschusses Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der DGN



Prof. Dr. med. Christoph Eilles
Universitätsklinikum Regensburg – Abteilung für Nuklearmedizin

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 06.09.2010)
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. J. Kotzerke
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. D. Hellwig
- Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte: Prof. Dr. C. Eilles

Anlagen

Literaturverzeichnis:

1. Duprez F, De Neve W, De Gerssem W et al. Adaptive Dose Painting by Numbers for Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
2. Duprez F, Madani I, Bonte K et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol* 2009; 93: 563-569.
3. Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BF et al. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT. *Oral Oncol* 2009; 45: 234-240.
4. Lin EC, Alavi A. Head and Neck Cancer. In: Lin E. C., Alavi A., editors. *PET and PET/CT*. 2nd ed. New York, Stuttgart: Thieme; 2009. p. 127-135.
5. Lonneux M, Hamoir M, Reyckers H et al. Positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1190-1195.
6. Mijnhout GS, Riphagen, II, Hoekstra OS. Update of the FDG PET search strategy. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 1187-1189.
7. Senft A, de Bree R, Golding RP et al. Interobserver Variability in Chest CT and Whole Body FDG-PET Screening for Distant Metastases in Head and Neck Cancer Patients. *Mol Imaging Biol* 2010.
8. Troost EG, Schinagl DA, Bussink J et al. Innovations in radiotherapy planning of head and neck cancers: role of PET. *J Nucl Med* 2010; 51: 66-76.
9. Troost EG, Schinagl DA, Bussink J et al. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2010; 96: 328-334.
10. Uyl-de Groot CA, Senft A, de Bree R et al. Chest CT and whole-body ¹⁸F-FDG PET are cost-effective in screening for distant metastases in head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2010; 51: 176-182.
11. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC et al. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1024-1029.
12. Yoon DH, Cho Y, Kim SY et al. Usefulness of Interim FDG-PET after Induction Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Receiving Sequential Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.