

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: D06-01I
Version: 1.0
Stand: 27.03.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2006

Interne Auftragsnummer:

D06-01I

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| 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 | 4 |
| Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen..... | 6 |

1 Dokumentation der Anhörung

Am 18.07.2011 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.07.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.08.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

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. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das 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 |
|---|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. | Hellwig, Dirk | nein | ja | nein | nein | nein | nein |
| | Kotzerke, Jörg | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Mottaghy, Felix M. | ja | nein | nein | ja | ja | nein |
| Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. | Dippmann, Anja Katharina | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Rüther, Klaus | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Schlottmann, Nicole | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 06/2011) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------------|---|-------------|
| A 1 | Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen..... | A 2 |
| A 1.1 | Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. | A 2 |
| A 1.2 | Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. | A 11 |

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Autoren:

Kotzerke, Jörg

Hellwig, Dirk

Mottaghy, Felix M.



DGN e. V. • [Redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-011
 Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
 Dillenburger Straße 27
 51105 Köln

- vorab per Email -

| Ressort | Info | Rücksp. Bearb. | Verbleib | Ressort | Info | Rücksp. Bearb. | Verbleib |
|-----------|------|-------------------|----------|---------|------|-------------------|----------|
| IL | | | | GI | | | |
| AM | | | | Komm | | | |
| NMV | | | / | VW | | | |
| VQ | | | | GÖ | | | |
| Biometrie | | | | | | | |



EINGEGANGEN
 17. Aug. 2011

Göttingen, den 15. August 2011

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D06-011 „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom“

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

für die Möglichkeit, zum oben genannten Vorbericht vom 11.07.2011 Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns recht herzlich.

Diese Stellungnahme adressiert im Folgenden die Beurteilungen Ihres Institutes zum Nutzen der FDG-PET bzw. FDG-PET/CT zur Bildgebung bei verschiedenen Indikationen bei der Versorgung des Ovarialkarzinoms. Dabei werden zunächst einige generelle Anmerkungen vorangeschickt und danach der Stellenwert der PET in den jeweiligen Indikationsgebieten beim Ovarialkarzinom separat behandelt.

Im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme wird generell von FDG-PET gesprochen, eine Unterscheidung zwischen FDG-PET und FDG-PET/CT wird nur dann vorgenommen, wenn ausdrücklich auf Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren hingewiesen werden soll.

Generelle Bemerkungen

1. Obwohl auf Seite 10 des Vorberichts die Empfehlungen verschiedener nationaler und internationaler Fachgesellschaften hinsichtlich der Anwendung der FDG-PET beim Ovarialkarzinom Erwähnung finden, ist diese Auflistung erstaunlicherweise zum einen nicht vollständig (z.B. fehlt der Hinweis auf die NCCN-Guidelines, Details siehe unten), zum anderen erfahren die entsprechenden Empfehlungen, vor allem bei der Abklärung eines möglichen Rezidives, keine sinnvolle Würdigung in den Empfehlungen des IQWiGs.
2. 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. Nach eigener

IQWiG_D06-011_Vorbericht_DGN_Stellungnahme_110815.docx



Definition wird zur Ermittlung des patientenrelevanten Nutzens der PET bzw. PET/CT ausgeführt (S. iv): „Unter „Nutzen“ wurden die Veränderungen verstanden, die kausal auf den Einsatz der PET bzw. PET/CT zurückzuführen sind und für den Patienten fassbare Konsequenzen haben.“ Dieser Tatbestand wird durch eine Änderung des Therapieregimes erfüllt, was Level 4 nach Fryback und Thornbury 1991 entspricht. Aus der gegebenen Definition lässt sich die Forderung nach Level 5 nicht ableiten. Darüber hinaus ist die Definition von „Nutzen“ durch das IQWiG deutlich unterschiedlich vom allgemeinen Sprachgebrauch. Daher ist das Fazit (S. viii) „Der Nutzen der PET bzw. PET/CT beim Ovarialkarzinom ist nicht belegt.“ irreführend und falsch, da die speziellen Randbedingungen und Definitionen als Grundlage dieser Aussage nicht einschränkend mitgeteilt werden.

3. Die praktizierte Limitierung der publizierten Studien auf die Evidenzstufen I und II, ist somit inadäquat. Darüber hinaus stellt unseres Erachtens diese Limitation keinerlei Legitimation dafür dar, die für die FDG-PET positiven Ergebnisse in den vom IQWiG akzeptierten Publikationen nicht adäquat zu würdigen und auch positive Bewertungen zur Durchführung der FDG-PET in bestimmten Stadien des Ovarialkarzinoms auszusprechen. Hier sei nochmals im Besonderen auf die Rezidivdiagnostik des Ovarialkarzinoms vor allem bei positiven CA-125 Tumormarker, aber negativer morphologischer Bildgebung hingewiesen.
4. Die Forderung „Weitere methodisch hochwertige Studien sind dringend erforderlich, um den patienten-relevanten Nutzen oder Schaden der PET bzw. PET/CT (speziell bei der Rezidivdiagnostik) von Ovarialkarzinomen verlässlich bewerten zu können.“ muss ebenfalls relativiert werden (z.B. „aus unserer Sicht“ o.ä.) – hier wird ein intensiver Einsatz von limitierten Ressourcen des Gesundheitssystems gefordert. Eine Entscheidung über den angemessenen Einsatz der Ressourcen obliegt jedoch nicht dem IQWiG. Darüber hinaus ist es eine Entscheidung der behandelnden und verantwortlichen Ärzte, mit welchem Grad an Aufwand und Genauigkeit sie diagnostische und therapeutische Strategien unterlegt haben wollen.
5. In der Kürze der verfügbaren Zeit (12.07.2011 bis 15.08.2011) kann eine umfassende Literaturrecherche und Überprüfung der selektierten Literatur bezüglich Vollständigkeit der Studienselektion und der Korrektheit der Studienbewertung nicht geleistet werden. Die in dem vorliegenden Vorbericht berücksichtigte Literatur umfasst, wie unten im Detail aufgeführt, einige neuere Publikationen nicht, so dass hier in den Bewertungen des IQWiGs teils nicht der aktuelle Stand der Literatur wiedergespiegelt wird. Wir hoffen, dass das IQWiG seiner Ankündigung nachkommt, eine Aktualisierung der Recherche durchzuführen. Wir haben nämlich mit Verwunderung zur Kenntnis genommen, dass bei dem letzten Stellungnahmeverfahren (Projekt D06-01F, PET und PET/CT beim Malignen Melanom) keine Aktualisierung nach dem Ende der Stellungnahmefrist erfolgte, sondern bereits am 11.01.2011 (S. 29 des Abschlussberichtes).
6. So sinnvoll uns die vom G-BA bei der Beauftragung des IQWiG vorgenommene Einteilung in die einzelnen Indikationsgebiete der FDG-PET beim Ovarialkarzinom auch erscheint, so wenig lässt sich unsererseits eine pauschale Beurteilung des laut IQWiG nicht vorhandenen Nutzens der FDG-PET beim Ovarialkarzinom (Fazit Seite viii: "Der Nutzen der PET bzw. PET/CT bei Ovarialkarzinomen ist nicht belegt") akzeptieren. Diese Pauschalisierung ist unzulässig und muss durch eine dezidierte Bewertung zur Anwendung der FDG-PET in dem jeweiligen Indikationsgebiet der FDG-PET beim Ovarialkarzinom ersetzt werden. Dies ist vor allem deswegen unerlässlich, weil hinreichend bekannt ist, dass der diagnostische Nutzen der FDG-PET wie auch bei anderen Tumorentitäten zwischen den einzelnen Indikationsbereichen variiert. Dies ist im übrigen auch für alle sonst zur Verfügung stehenden diagnostischen Modalitäten der Fall. Hier sei als konkretes Beispiel die Bestimmung von Tumormarkern wie CA-125 im Falle des Ovarialkarzinoms genannt, deren

diagnostischer Wert in der Rezidivdiagnostik deutlich höher eingeschätzt werden muss als in der Primärdiagnostik eines Ovarialkarzinoms.

7. Generell muss zum Vorgehen des IQWiGs kritisch angemerkt werden, dass in keiner Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der FDG-PET in den verschiedenen Krankheitsstadien des Ovarialkarzinoms Daten zu anderen Untersuchungsmodalitäten zum Vergleich mit den vorliegenden Daten der FDG-PET herangezogen werden, die unabhängig von der Modalität FDG-PET publiziert worden sind. Hier sehen wir die wissenschaftliche Sorgfaltspflicht unzureichend gewahrt. Das heißt, dass keine Vergleiche von Daten zur FDG-PET aus einer Studie mit unter Umständen auch gepoolten Daten von anderen diagnostischen Verfahren (CT/MRT, Sonographie, etc.) aus anderweitig publizierten Studien angestellt worden sind. Dies ist ein übliches Vorgehen, wenn in einem Studienkollektiv nur ein Verfahren und kein direkter 1:1-Vergleich mit einem anderen Verfahren in demselben Patientenkollektiv durchgeführt werden konnte. Auch wenn die Qualität eines solchen Vorgehens nicht der eines direkten Vergleiches zweier unterschiedlicher Verfahren in ein und demselben Patientenkollektiv entspricht, so reicht sie mit Sicherheit aus, um eine valide Einschätzung der diagnostischen Wertigkeit eines Verfahrens im Vergleich zu einem anderen abgeben zu können. Zudem ist ein solches Vorgehen auch vergleichbar mit der Durchführung einer Metaanalyse, bei der ebenfalls Daten aus verschiedenen Studien mit entsprechend heterogenen Studienpopulationen gepoolt werden. Eine solche Metaanalyse von Gu et al. wurde im vorliegenden Vorbericht berücksichtigt (siehe Seite 134, Gu 2009). Es sind aber ebenso Literaturrecherchen zur Primärliteratur und Evidenzsynthesen über die diagnostische Testleistung sonstiger Untersuchungsverfahren wie CT, MRT und Tumormarkerdiagnostik erforderlich, um die FDG-PET in ihrer Leistungsfähigkeit bewerten zu können. Ebenso wenig ist verständlich, dass in Ihrer Evidenzsynthese in den sROC-Analysen die Daten für CT und MRT gemeinsam gepoolt wurden (Seite 109ff). Eine Orientierung zu derartigen Evidenzsynthesen liefern die aktuelle Arbeit von Yuan et al. 2011 sowie die Metaanalyse von Liu et al. 2007.
8. Wir müssen auf ein weiteres grundsätzliches Problem bei der Berücksichtigung von Literaturdaten hinweisen, nämlich auf die Beschränkung auf Evidenzsynthesen (also systematische Reviews) und auf Primärliteratur, die nur außerhalb der Recherchezeiträume der Evidenz-Synthesen publiziert sein darf.
Dabei entsteht folgende Inkonsistenz: Vom G-BA waren mehrere Indikationsbereiche beauftragt. Einige Evidenzsynthesen behandeln nur Teilbereiche. Nun schließt der Vorbericht sämtliche Primärliteratur kategorisch aus, deren Publikationsdatum vor dem Ende des letzten Recherchezeitraums einer Evidenzsynthese liegt. Da aber die Evidenzsynthesen teilweise disjunkte Indikationsbereiche abdecken, kann die Primärliteratur zu den einzelnen Indikationsbereichen nur unvollständig erfasst werden. Daher muss die Recherche-Strategie angepasst werden.
Um eine dedizierte Evidenzsynthese zu der Bedeutung der Tumormarker-Erhöhung für den Stellenwert der FDG-PET durchzuführen, sollte daher die Primärliteratur aus dem durch Evidenzsynthesen abgedeckten Zeitraum genauer analysiert werden. Konkret handelt es sich um die Literaturreferenzen in Anhang C ab Seite 166, Nummern 12 (Chung 2007), 14 (Ding 2003), 20 (Garcia-Velloso 2002), 23 (Grabiec 2006), 24 (Hauth 2005), 26 (Hubner 1999), 32 (Kubic-Huch 2000), 37 (Murakami 2006), 38 (Nakamoto 2001), 39 (Nanni 2005), 42 (Picchio 2003), 53 (Simcock 2006), 54 (Sironi 2004), 56 (Takekuma 2005), 57 (Torizuka 2002), 58 (Trampal 2000), 61 (Yen 2001), 63 (Zhu 2002), 64 (Zimny 2001).
9. Es bleibt an einigen Stellen unklar, ob bei der Indikation Staging eine separate Auswertung bezüglich der Lymphknoten- und der Fernmetastasierung erfolgt ist. Weiterhin gibt es unterschiedliche Treffsicherheiten der Untersuchungsverfahren in verschiedenen Körperregionen. Hier bitten wir um eine Präzisierung.

10. In ähnlicher Weise ist eine getrennte Evidenzsynthese für die Rezidivdiagnostik in der Situation mit und ohne erhöhten Tumormarker dringend erforderlich. Dazu ist zusätzlich zur Zusammenstellung der Ergebnisse aus den Evidenzsynthesen eine separate Analyse der Primärliteratur notwendig.
11. In Kapitel 1.8 auf S. 8 schreiben Sie wie in anderen IQWiG-Produkten zum wiederholten Male, dass PET ein „minimalinvasives Verfahren“ sei. Das ist unzutreffend. Es handelt sich um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode.
12. Ovarialkarzinome erfüllen die von der EU-Kommission festgelegten Kriterien für „orphan diseases“ (Prävalenz weniger als 5 pro 10.000 Einwohner). Nach der Darstellung im Vorbericht liegt die Inzidenz bei 1,59 pro 10.000 Einwohner. Die Anwendung der harten Kriterien für die Auswahl von Literaturdaten für die weitere Bewertung der PET/CT-Diagnostik ist inadäquat für seltene Erkrankungsentitäten, da die geringe Häufigkeit die Durchführung von diagnostischen Interventionsstudien wegen zu niedriger erwarteter Fallzahlen erschwert. In absehbarer Zeit sind keine Daten zu erwarten, die eine Bewertung des Nutzens nach den von Ihnen gewählten Kriterien erlauben. Dadurch entsteht ein höheres Risiko für einen statistischen Fehler zweiter Art, was bedeutet, dass vom IQWiG in Kauf genommen wird, den Betroffenen eine nützliche Diagnostik vorzuenthalten, obwohl der Nutzen gegeben ist.
13. Es verwundert uns, dass keine Patientenvertreterinnen gewonnen werden konnten, die sich in die Berichterstellung einbringen konnten (S. 13). Um Transparenz zu schaffen, ist eine Darstellung Ihrer Bemühungen wünschenswert.

Spezielle Anmerkungen

1. Primärdiagnostik

Prinzipiell liegt die Hauptindikation der FDG-PET beim Ovarialkarzinom unseres Erachtens nicht in der Primärdiagnostik. Dies geht ebenfalls aus den Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften hervor. Allerdings zeigen die Daten zur diagnostischen Wertigkeit der FDG-PET in den für diesen Indikationsbereich eingeschlossenen Studien durchweg eine höhere Sensitivität als der Doppler-Ultraschall, der in der Regel als first-line Methode bei dem Verdacht auf das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms angewendet wird. Keine Erwähnung findet, dass die leicht schlechtere Spezifität der FDG-PET im Vergleich zum Ultraschall zumindest zum Teil durch eine physiologische FDG-Aufnahme durch die Ovarien vor allem bei prämenopausalen Frauen bedingt sein kann. Somit können deutlich bessere Werte für die Spezifität bei postmenopausalen Frauen, in deren Altersbereich der Häufigkeitsgipfel der Primärdiagnose eines Ovarialkarzinoms fällt, angenommen werden. Aufgrund fehlender Daten kann hier nur spekuliert werden, dass bei Ausschluss von prämenopausalen Frauen aus den jeweiligen Studienpopulationen die Spezifitätswerte der FDG-PET ansteigen würden, jedoch sollte diese Möglichkeit zumindest diskutiert werden. Darüber hinaus muss ebenfalls festgestellt werden, dass die gegenüber dem Ultraschall diskret verminderte Spezifität der FDG-PET vor der teils deutlich höheren Sensitivität in den Hintergrund tritt, da in der Regel bei Patientinnen mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms bereits erhöhte CA-125 Spiegel festgestellt worden sind, so dass in der Regel selbst bei negativer weiterführender Diagnostik das Vorliegen eines Karzinoms nicht ausgeschlossen werden kann. Hier überwiegt der Vorteil der höheren Sensitivität der FDG-PET bei weitem den Nachteil einer niedrigeren Spezifität. Eine Ganzkörperdiagnostik mit FDG-PET würde zudem bereits in diesem Stadium der Erkrankung die Detektion von möglichen Fernmetastasen ohne zusätzliche Strahlenbelastung ermöglichen.

Keine Berücksichtigung im Vorbericht erfahren die in der vom IQWiG akzeptierten Studie von Nam et al. ermittelten Werte zum positiv (PPV) und negativ prädiktiven Wert (NPV) der

FDG-PET bei der Primärdiagnostik des Ovarialkarzinoms, die beide fast ausschließlich höher lagen als die für Doppler-Sonographie und CT/MRT ermittelten Werte [Nam 2010]. Selbst wenn man, wie das IQWiG, eine hohe Anzahl fehlender Werte (48 von 133 entspricht 36,1%) für das CT/MRT geltend macht, die zu einer Nicht-Beurteilbarkeit des diagnostischen Wertes dieser beiden Verfahren führte, muss hier jedoch angezweifelt werden, ob sich die für CT und MRT ermittelten diagnostischen Werte bei einer höheren Anzahl durchgeführter CT/MRTs deutlich verbessern würde. Die von Nam et al. durchgeführte Differenzierung in verschiedene anatomische Regionen, die, mit einer einzigen Ausnahme, ebenfalls durchweg, teils deutlich, bessere diagnostische Werte für die FDG-PET im Vergleich zu Doppler-Sonographie und CT/MRT erbrachte, findet überhaupt keine Berücksichtigung im Vorbericht [Nam 2010].

2. Primärstaging

Auch hier werden, bei allerdings lediglich zwei vom IQWiG für diese Indikation zugrunde gelegten Studien bessere diagnostische Werte hinsichtlich der korrekten Stadieneinteilung für die FDG-PET im Vergleich zur CT gefunden [Nam 2010, Kitajama 2008]. Auch wenn für die zweite vom IQWiG akzeptierte Studie keine Vergleichswerte für die CT vorliegen, so liegen auch in dieser Studie die diagnostischen Werte der FDG-PET deutlich oberhalb der in der ersten Studie für die CT ermittelten Werte. Auch wenn ein solcher Querverweis sicher nicht die Güte eines direkten 1:1-Vergleiches in dem gleichen Patientenkollektiv hat, so ist es trotzdem durchaus üblich, Daten eines aktuell untersuchten Verfahrens mit Daten eines anderen Verfahrens aus der Literatur zu vergleichen (siehe hierzu auch Punkt 5, Generelle Bemerkungen).

3. Restaging

Auch hier muss kritisch angemerkt werden, dass für die beiden Studien, die in der Ergänzungsrecherche ermittelt wurden, kein direkter Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der FDG-PET mit einem anderen bildgebenden Verfahren vorliegt oder ein Vergleich mit Daten zu diesen Verfahren aus der Literatur durchgeführt wurde. Auch wenn die Aussagekraft der FDG-PET in diesem Krankheitsstadium keinen eindeutigen Unterschied hinsichtlich der diagnostischen Güte im Vergleich zur CT und dem Tumormarker CA-125 in den beiden initial analysierten Studien gezeigt hat, so kann aufgrund der vom IQWiG berücksichtigten Studien bzw. der Analyse der daraus hervorgehenden Daten für dieses Krankheitsstadium unseres Erachtens keine pauschale Ablehnung des Nutzens der FDG-PET geschlossen werden. Im Hinblick auf die Durchführung der FDG-PET zum Restaging fehlt eine Betrachtung, inwieweit eine FDG-PET als Ausgangsbefund erforderlich ist, um das Restaging überhaupt analysieren zu können.

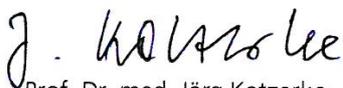
4. Rezidiverkennung

Während bei dem Vergleich zwischen FDG-PET und den beiden morphologischen bildgebenden Verfahren CT und MRT die Daten für sich selbst und somit für einen sinnvollen Einsatz der FDG-PET in diesem Stadium sprechen und die bessere diagnostische Güte der FDG-PET auch Ihrerseits attestiert wird (S.122), hinkt der Vergleich der FDG-PET zum Tumormarker CA-125. Selbst bei gleicher oder ähnlicher diagnostischer Wertigkeit beider Verfahren kann hieraus keine Gleichwertigkeit der Verfahren hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens für den Patienten gezogen werden. Ein positiver Tumormarker leistet keine Lokalisations- bzw. Ausbreitungsdiagnostik und wird in jedem Fall ein bildgebendes Verfahren nach sich ziehen, um ein Rezidiv bzw. eine Metastasierung eines Tumors zu bestätigen und das Rezidiv zu lokalisieren. Das gilt unabhängig von der Tumorentität und natürlich auch für das Ovarialkarzinom. Ein vorliegender Vergleich ist nicht weiterführend und offenbart allenfalls fehlendes klinisches Verständnis.

Daher muss vor allem für die Rezidiverkennung festgestellt werden, dass eine pauschale Ablehnung des diagnostischen Nutzens der FDG-PET durch das IQWiG nicht gerechtfertigt ist. Das ist auch deshalb zu betonen, weil gerade für die Rezidiverkennung ein klarer Nutzen der FDG-PET durch verschiedene Fachgesellschaften anerkannt ist, vor allem, wenn bei positivem Tumormarker CA-125 bildgebende Verfahren wie CT/MRT negativ bleiben [Forstner 2010, Colombo 2010, NCCN 2010]. Letztere Konstellation wird erstaunlicherweise im Vorbericht gar nicht diskutiert und beurteilt. Dieser Aspekt ist jedoch für die zukünftige Entwicklung neuer Behandlungsstrategien von zentraler Bedeutung. Die FIGO-Klassifizierung rezidivierender Ovarial-Karzinome wird derzeit überarbeitet; zukünftig soll mit Hilfe der FDG-PET/CT die Tumormarklast in der Rezidivsituation so präzise wie möglich beschrieben werden.

Wir würden uns freuen, mit Ihnen diese aufgezeigten Unklarheiten im offenen, gerne öffentlich dokumentierten Dialog klären zu können.

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. Felix M. Mottaghy
Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum der RWTH Aachen

Anlagen:

- Literaturverzeichnis
- Zitierte Literatur (eingereicht in elektronischer Form mit E-Mail vom 15.08.2011)
- 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. med. Felix. M. Mottaghy

Anhang**Literaturverzeichnis:**

1. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 164-174
2. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 389-394
3. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, Sugimura K. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1912-1920
4. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA; European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *EurRadiol* 2010; 20: 2773-2780
5. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, Sessa C, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v23-30
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines™ Ovarian Cancer. <http://www.nccn.org>
7. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2011 (im Druck)
8. Liu J, Xu Y, Wang J. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma. *Eur J Radiol* 2009; 62: 328-334

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Schlottmann, Nicole

Dippmann, Anja Katharina

Rüther, Klaus



DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht D06-011-
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburgerstr. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

EINGEGANGEN
29. Juli 2011

| Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib | Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib |
|-----------|------|----------|--------|----------|---------|------|----------|--------|----------|
| IL | | | | | GI | | | | |
| AM | | | | | Komm | | | | |
| NMV | | | | | VW | | | | |
| VQ | | | | | GÖ | | | | |
| Biometrie | | | | | | | | | |

Unser Zeichen
Dez. V

Telefon
Durchwahl +

Telefax

Datum
27.07.2011

Stellungnahme der DKG zum Vorbericht D06-011 "Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom"

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. 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 Wissensstandes der Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinomen beauftragt. Der Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der Positronenemissionstomographie bei o. g. Indikation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 (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 genannten Vorbericht wie folgt Stellung:

- 1) Die mit den Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Limitierung der einzubeziehenden Literatur auf Studien der Evidenzstufen I und II erachten wir, wie bereits mehrfach von uns in Stellungnahmen und in der Kritik Ihrer Methodenpapiere angemerkt, als nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Die von Ihnen so nur eingeschränkt vorgenommene Berücksichtigung der aktuell vorhandenen medizinisch-wissenschaftlichen Evidenz führt dazu, dass das IQWiG im Vorbericht keine einzige Studie zur Frage des patientenrelevanten Nutzens der PET beim Ovarialkarzinom berücksichtigt hat. Laut Verfahrensordnung gilt für diagnostische Methoden, dass Erkenntnissicherheit insbesondere durch Unterlagen der Evidenzstufe I entsprechend der Verfahrensordnung gewonnen werden sollte. Sollte es begründet unangemessen oder unmöglich sein, solche Studien zu fordern oder durchzuführen, so können auch qualitativ angemessene Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen herangezogen werden. Daher schlagen wir vor, auch die prospektiven Studien ohne vergleichendes Design von Sironi et al. Kitajima et al. und Risum et al. (Ihre Literaturreferenz 69, 100, 104) in der Nutzenbewertung darzustellen und nicht lediglich im Diskussionskapitel zu erwähnen, da sie Hinweise auf eine Vermeidung von second-look-Operationen durch PET-Diagnostik liefern können. Wir teilen Ihr Bedauern über das Fehlen von Studien der Evidenzstufe I, weisen aber darauf hin, dass der G-BA für seine Entscheidungen die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, wie im §139a Absatz 3 Ziffer 1 SGB V. ausdrücklich benannt, benötigt.
- 2) Seite 89, Kap. 5.6.2.3 / Seite 129: Ziel des vorliegenden wie auch zurückliegender IQWiG-Berichte zu PET bzw. PET/CT bei malignen Erkrankungen ist, dem G-BA eine möglichst breite Informationsbasis über die vorhandene Evidenz zu liefern. Für die PET bzw. PET/CT-Indikation Ovarialkarzinom liegen hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Güte hochwertige Evidenzsynthesen vor. Es bleibt Ihnen dabei unbenommen, die Ergebnisse von Evidenzsynthesen nicht zu übernehmen, z.B., weil die Primärstudien nicht den Einschlusskriterien Ihres Berichts entsprechen. Diese jedoch nur mit dem Filter der eigenen Einschlusskriterien auszuwerten, wird der Bedeutung dieser Publikationen nicht gerecht. Es wäre für den G-BA von großem Interesse, zumindest von methodisch hochwertigen Evidenzsynthesen die quantitativen Analysen und die Schlussfolgerungen zu erfahren. Es kann dabei durchaus berücksichtigt werden, dass es abweichende Einschlusskriterien gegeben hat. Die Darstellung der Ergebnisse dieser Evidenzsynthesen im Bericht ist sehr verkürzt. So spiegelt z.B. der Satz „Nutzen der PET und PET/CT wird anhand der aggregierten Daten zur diagnostischen Güte attestiert.“ als Zusammenfassung der AHRQ 2008 (S. 129) die in der Evidenzsynthese gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz der PET-Diagnostik für die Rezidivdiagnostik nur unzureichend wider.
- 3) Seite 6, Tabelle 3: Eine cursorische Prüfung der Tabelle ergab, dass im Stadium I B statt „Tumor auf beide Ovarien beschränkt“ „Tumor auf ein Ovar beschränkt“ vermerkt ist (dann identisch zu Stadium I A). Wir bitten, dieses zu korrigieren und die gesamte Tabelle nochmals sorgfältig zu prüfen.

- 4) Seite 10 „Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften zum Einsatz der PET bei Ovarialkarzinomen“: Wir schlagen vor, ebenfalls auf die 2008-Orientierungshilfe der Strahlenschutzkommission hinzuweisen. Dort wird auf S. 49 darauf hingewiesen, dass bei Ovarialkarzinomen für das Staging und für die Nachsorge die FDG-PET als „weiterführende Untersuchung“ anzusehen ist. Beim Staging solle die FDG-PET bei V.a. Fernmetastasen Anwendung finden, in der Nachsorge bei Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.
- 5) Seite 16: Sie verweisen auf die G-BA-Verfahrensordnung von 2006 (§ 18, Abs. 7). Es wäre hilfreich für den Leser, auf die aktuelle Version zu verweisen (jetzt 2. Kapitel, § 11, Abs. 7).
- 6) Seite 38 ad „5.1.2.3 Suche in den Datenbanken der Leitlinienanbieter: *Eine Recherche in den Datenbanken unterschiedlicher Leitlinienanbieter (AWMF, G-I-N und NGC) ergab keine Leitlinie, die auf Basis einer systematischen Übersicht der vorhandenen klinischen Studien erstellt wurde.*“
Bitte ergänzen Sie hierzu die NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology – Ovarian Cancer - Version 2.2011¹, die unter bestimmten Voraussetzungen die PET, PET/CT für das Monitoring aller Stadien bei Therapieansprechen und zur Detektion des Rezidivs empfiehlt.
- 7) Seite 118: Im Abstrakt von Castellucci et al. 2007 wird die Spezifität mit 100% angegeben, im Text findet sich jedoch ein Wert von 0%. Diese Diskrepanz ist erklärungsbedürftig. Auf dieser Seite wird zudem Grisaru et al. mit 2002 angegeben, gemeint ist aber offenbar 2004.
- 8) Schließlich möchten wir an dieser Stelle eine grundlegende Anmerkung zur Anwendungstransparenz und Nachvollziehbarkeit der in den IQWiG-Berichten zur PET-Diagnostik eingesetzten QUADAS-Kriterien vornehmen. In den Allgemeinen Methoden 3.0 wird bezüglich der Bewertung der diagnostischen Güte von Primärstudien durch das IQWiG erläutert: *„Bei der Bewertung der Ergebnissicherheit von Studien zur diagnostischen Güte orientiert sich das Institut in erster Linie an den QUADAS-Kriterien [...], die allerdings ggf. projektspezifisch angepasst werden.“* Bei der Prüfung vorangegangener wie auch des aktuellen Berichts zum Ovarialkarzinom wird deutlich, dass bei bislang fünf IQWiG-Berichten zur Frage der PET-Diagnostik das QUADAS-Instrument zur Beurteilung von Primärstudien zur diagnostischen Güte jeweils unterschiedlich variiert zum Einsatz gelangt ist:
 - So nutzt der Bericht „Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen“ die ins Deutsche übersetzten 14 Original-Fragen (Items) des „quality assessment for diagnostic accuracy studies“ (QUADAS)², die im Ergebnis in vier Qualitätskategorien eingeteilt sind.

¹ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (unentgeltliches Passwort erforderlich)

² The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews Penny Whiting¹, Anne WS Rutjes², Johannes B Reitsma², Patrick MM Bossuyt² and Jos Kleijnen¹ BMC Medical Research Methodology 2003, 3,1-13

- Im Bericht „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“ wird die Bewertung „mithilfe des QUADAS-Instruments“ durchgeführt, wobei dies zu 10 nicht als Fragen formulierten Items führt und in eine zweistufigen Güteklassifizierung mündet.
- Der Bericht „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Kopf- und Halstumoren“ bedient sich ebenfalls des QUADAS-Instrumentes, wobei einzelne Fragen zur diagnostischen Güte mehr Gewicht erhalten als andere und zusätzlich die Studienpräzision mit in die wiederum vierstufige Gütebewertung einfließt.
- Im Bericht zur „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom“ wird die Bewertung der diagnostischen Güte anhand eines „adaptierten QUADAS-Instruments“ vorgenommen, welches die im Original als Fragen formulierten Kategorien (Items) des QUADAS zu Statements umformuliert und teilweise zusammenfasst, zusätzlich neue Items enthält und in eine zweistufige Güteklassifizierung mündet.
- Im aktuellen Vorbericht zur „Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom“ schließlich kommt erneut das adaptierte QUADAS-Instrument zum Einsatz, nun mit 17 als Fragen formulierten Items.

Aufgrund der Tatsache, dass Primärstudien zu derselben diagnostischen Methode Positronenemissionstomographie nunmehr mit einem fünfmal erheblich modifizierten Instrument untersucht worden sind, haben wir nicht zuletzt auch anhand des aktuellen Vorberichts den Versuch unternommen, aus den jeweiligen Berichten Ihre Gründe, das international validierte QUADAS-Instrument - beispielsweise durch eine Gewichtung oder die Zusammenfassung von Einzelkriterien - deutlich zu verändern, nachvollziehen zu können.

So wird im Bericht der Kopf- und Halstumore beispielsweise beschrieben, dass den Fragen zum Verzerrungspotential „eine besonders große Bedeutung beigemessen“ wurde oder im Bericht zum malignen Melanom, dass „[...] ein generelles Item zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung hinzugefügt“ wurde, jedoch wird der Leserin oder dem Leser Ihrer Berichte der jeweilige Grund für diese teilweise gravierenden Modifikationen des Basis-Instrumentes QUADAS nicht genannt. Es geht aus den Ausführungen zur Bewertung von Primärstudien zur diagnostischen Güte auch nicht hervor, warum eine Gewichtung des QUADAS Instrumentes, wie wir sie in der internationalen Literatur nicht beschrieben finden, bei den Kopf-Halstumoren offenbar vom IQWiG als sinnvoll erachtet wurde, bei den übrigen vier Krankheitsbildern jedoch nicht.

In Anlehnung an das Original QUADAS-Instrument, welches für jedes einzelne Item in einer „Gebrauchsanleitung“ (*Users' guide*) genau vorgibt, was inhaltlich mit dem Item erfasst werden soll, wann es nicht zutrifft und wie der yes/no/unclear-Score anzuwenden sei, haben wir in den IQWiG Berichten nach einer solchen Erklärung gesucht, haben diese jedoch weder im aktuellen Vorbericht zum

Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma J, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess.* 2004;8(25):iii,1-234.

Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:9. DOI:10.1186/1471-2288-6-9.

Ovarialkarzinom noch in den Abschlussberichten zu Gliomen und zum Melanom finden können. Im Cochrane Handbuch wird hierzu ausgeführt: „for the more subjective items, like patient spectrum, it is essential that clear guidelines are formulated on how to judge these items in each review, keeping the underlying research question of the review in mind“². Solche Leitfäden, die den Umgang mit neu formulierten Items wie zum Beispiel „Übertragbarer Entscheidungsprozess bei Testinterpretation“ erläutern, haben wir nicht gefunden. Auch erschließt sich uns nicht, warum der englische Begriff „replication“ vom IQWiG offenbar mit „Übertragbarkeit“ gleichgesetzt wird. Daher regen wir aus Gründen der Nachvollziehbarkeit und der Transparenz an, dass Sie die Aufschlüsselung Ihrer Items, wie international üblich, noch ergänzen. Dies betrifft auch die Information, ob das vom IQWiG adaptierte Instrument zur Validierung einem Pilottest unterzogen wurde, wie es z.B. im Kapitel 9 des Cochrane Handbook³ (Assessing methodological quality) empfohlen wird.

Die Vorgaben für die Anwendung Ihrer Items könnten z. B. in den Anhang aufgenommen werden. Ansonsten ist es unmöglich, die getroffene Bewertung der Studien angemessen nachzuvollziehen zu können.

Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir mit Blick auf urheberrechtliche Aspekte keine Kopien der Volltexte der von uns zitierten Literatur beigefügt haben.

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.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat Medizin



Dr. med. A. K. Dippmann
Referentin
Dezernat Medizin



Prof. Dr. med. K. Rütter
Referent
Dezernat Medizin

³ Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leeflang MMG, Deeks JJ, Chapter 9: Assessing methodological quality. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* Version 1.0.0. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from:
http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/ch09_Oct09.pdf